

**THERAPIE UND PROGNOSE DES NEUROBLASTOMS
IM KINDESALTER**

ADELHEID GRÖBER-KERSCHBAUM

1986

*Diss
München*



Aus der Kinderchirurgischen Klinik der
Universitäts - Kinderklinik
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Ch. Hecker)
im Dr. von Haunerschen Kinderspital der
Universität München

THERAPIE UND PROGNOSE DES NEUROBLASTOMS
IM KINDESALTER

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig - Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt von
Adelheid Gröber-Kerschbaum

aus

Berg

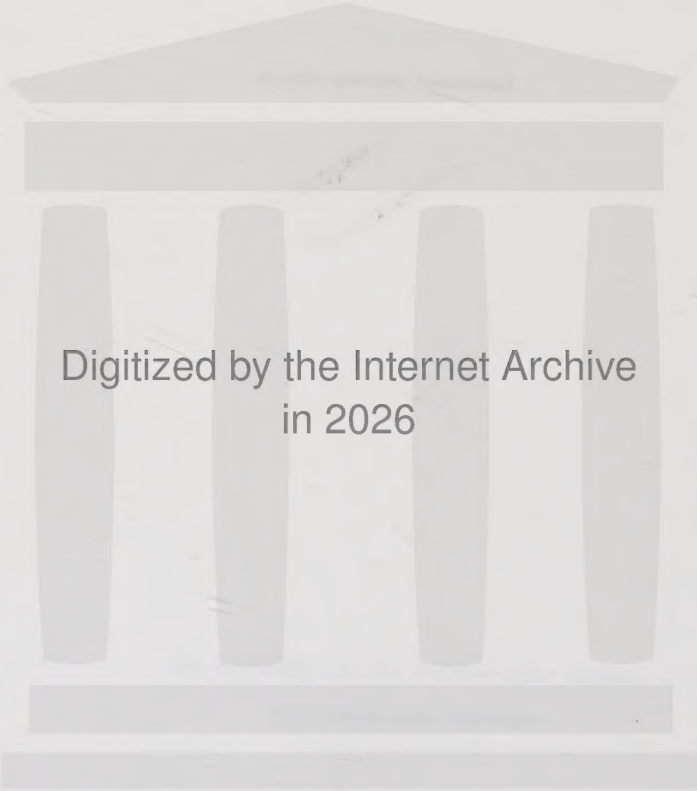
1986

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. M. Holschneider
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Ch. Hecker
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	13. 5. 1986

Verzeichnis der Seiten

I.	Einleitung und Vorwort	7
II.	Allgemeines	9
	1. Zwecksetzung	9
	2. Gewidmet meinen Eltern	10
	3. Inhaltliche Zusammenfassung	11
	4. Aufbau und Gliederung	12
	5. Methodische Hinweise	13
	6. Literaturverzeichnis	14
	7. Zusammenfassung	15
	8. Zusammenfassung	16
	9. Zusammenfassung	17
	10. Zusammenfassung	18
	11. Zusammenfassung	19
	12. Zusammenfassung	20
	13. Zusammenfassung	21
	14. Zusammenfassung	22
	15. Zusammenfassung	23
	16. Zusammenfassung	24
	17. Zusammenfassung	25
	18. Zusammenfassung	26
	19. Zusammenfassung	27
	20. Zusammenfassung	28
	21. Zusammenfassung	29
	22. Zusammenfassung	30
	23. Zusammenfassung	31
	24. Zusammenfassung	32
	25. Zusammenfassung	33
	26. Zusammenfassung	34
	27. Zusammenfassung	35
	28. Zusammenfassung	36
	29. Zusammenfassung	37
	30. Zusammenfassung	38
	31. Zusammenfassung	39
	32. Zusammenfassung	40
	33. Zusammenfassung	41
	34. Zusammenfassung	42
	35. Zusammenfassung	43
	36. Zusammenfassung	44
	37. Zusammenfassung	45
	38. Zusammenfassung	46
	39. Zusammenfassung	47
	40. Zusammenfassung	48
	41. Zusammenfassung	49
	42. Zusammenfassung	50
	43. Zusammenfassung	51
	44. Zusammenfassung	52
	45. Zusammenfassung	53
	46. Zusammenfassung	54
	47. Zusammenfassung	55
	48. Zusammenfassung	56
	49. Zusammenfassung	57
	50. Zusammenfassung	58
	51. Zusammenfassung	59
	52. Zusammenfassung	60
	53. Zusammenfassung	61
	54. Zusammenfassung	62
	55. Zusammenfassung	63
	56. Zusammenfassung	64
	57. Zusammenfassung	65
	58. Zusammenfassung	66
	59. Zusammenfassung	67
	60. Zusammenfassung	68
	61. Zusammenfassung	69
	62. Zusammenfassung	70
	63. Zusammenfassung	71
	64. Zusammenfassung	72
	65. Zusammenfassung	73
	66. Zusammenfassung	74
	67. Zusammenfassung	75
	68. Zusammenfassung	76
	69. Zusammenfassung	77
	70. Zusammenfassung	78
	71. Zusammenfassung	79
	72. Zusammenfassung	80
	73. Zusammenfassung	81
	74. Zusammenfassung	82
	75. Zusammenfassung	83
	76. Zusammenfassung	84
	77. Zusammenfassung	85
	78. Zusammenfassung	86
	79. Zusammenfassung	87
	80. Zusammenfassung	88
	81. Zusammenfassung	89
	82. Zusammenfassung	90
	83. Zusammenfassung	91
	84. Zusammenfassung	92
	85. Zusammenfassung	93
	86. Zusammenfassung	94
	87. Zusammenfassung	95
	88. Zusammenfassung	96
	89. Zusammenfassung	97
	90. Zusammenfassung	98
	91. Zusammenfassung	99
	92. Zusammenfassung	100
	93. Zusammenfassung	101
	94. Zusammenfassung	102
	95. Zusammenfassung	103
	96. Zusammenfassung	104
	97. Zusammenfassung	105
	98. Zusammenfassung	106
	99. Zusammenfassung	107
	100. Zusammenfassung	108
III.	Spezielles	109
	1. Zusammenfassung des Sachverhalts	109
	2. Zusammenfassung des Sachverhalts	110
	3. Zusammenfassung	111
	4. Zusammenfassung	112
	5. Zusammenfassung des Sachverhalts	113
	6. Zusammenfassung	114
	7. Zusammenfassung	115
	8. Zusammenfassung	116
	9. Zusammenfassung	117
	10. Zusammenfassung	118
	11. Zusammenfassung	119
	12. Zusammenfassung	120
	13. Zusammenfassung	121
	14. Zusammenfassung	122
	15. Zusammenfassung	123
	16. Zusammenfassung	124
	17. Zusammenfassung	125
	18. Zusammenfassung	126
	19. Zusammenfassung	127
	20. Zusammenfassung	128
	21. Zusammenfassung	129
	22. Zusammenfassung	130
	23. Zusammenfassung	131
	24. Zusammenfassung	132
	25. Zusammenfassung	133
	26. Zusammenfassung	134
	27. Zusammenfassung	135
	28. Zusammenfassung	136
	29. Zusammenfassung	137
	30. Zusammenfassung	138
	31. Zusammenfassung	139
	32. Zusammenfassung	140
	33. Zusammenfassung	141
	34. Zusammenfassung	142
	35. Zusammenfassung	143
	36. Zusammenfassung	144
	37. Zusammenfassung	145
	38. Zusammenfassung	146
	39. Zusammenfassung	147
	40. Zusammenfassung	148
	41. Zusammenfassung	149
	42. Zusammenfassung	150
	43. Zusammenfassung	151
	44. Zusammenfassung	152
	45. Zusammenfassung	153
	46. Zusammenfassung	154
	47. Zusammenfassung	155
	48. Zusammenfassung	156
	49. Zusammenfassung	157
	50. Zusammenfassung	158
	51. Zusammenfassung	159
	52. Zusammenfassung	160
	53. Zusammenfassung	161
	54. Zusammenfassung	162
	55. Zusammenfassung	163
	56. Zusammenfassung	164
	57. Zusammenfassung	165
	58. Zusammenfassung	166
	59. Zusammenfassung	167
	60. Zusammenfassung	168
	61. Zusammenfassung	169
	62. Zusammenfassung	170
	63. Zusammenfassung	171
	64. Zusammenfassung	172
	65. Zusammenfassung	173
	66. Zusammenfassung	174
	67. Zusammenfassung	175
	68. Zusammenfassung	176
	69. Zusammenfassung	177
	70. Zusammenfassung	178
	71. Zusammenfassung	179
	72. Zusammenfassung	180
	73. Zusammenfassung	181
	74. Zusammenfassung	182
	75. Zusammenfassung	183
	76. Zusammenfassung	184
	77. Zusammenfassung	185
	78. Zusammenfassung	186
	79. Zusammenfassung	187
	80. Zusammenfassung	188
	81. Zusammenfassung	189
	82. Zusammenfassung	190
	83. Zusammenfassung	191
	84. Zusammenfassung	192
	85. Zusammenfassung	193
	86. Zusammenfassung	194
	87. Zusammenfassung	195
	88. Zusammenfassung	196
	89. Zusammenfassung	197
	90. Zusammenfassung	198
	91. Zusammenfassung	199
	92. Zusammenfassung	200
	93. Zusammenfassung	201
	94. Zusammenfassung	202
	95. Zusammenfassung	203
	96. Zusammenfassung	204
	97. Zusammenfassung	205
	98. Zusammenfassung	206
	99. Zusammenfassung	207
	100. Zusammenfassung	208



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung und Zielsetzung dieser Arbeit	1
II. Allgemeines	3
Geschichtlicher Überblick	3
Häufigkeit des Neuroblastoms	4
Alters- und Geschlechtsverteilung	4
Lokalisation	5
Histologie des Neuroblastoms	6
Metastasierung	7
Klinische Stadieneinteilung	7
Ätiologie	9
Klinik des Neuroblastoms	10
1. Diagnosestellung	10
2. Hormonaktivität	11
3. Therapie	13
a) Strahlentherapie	14
b) Operatives Vorgehen	14
1. Verzögerte Primäroperation	14
2. "second look"-Operation	14
c) Vorgehen in Stadium IV _S	15
d) Chemotherapie	15
e) Immunologische Therapie	18
III. Eigene Ergebnisse	19
Besprechung der Ganglioneurome	20
Besprechung der Neuroblastome	21
Symptome	21
Diagnosestellung	23
Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	24
Verlauf	25

	Seite
Katecholaminbestimmung	30
Überlebenszeiten	32
Spätschäden	34
Beobachtungen zu den einzelnen Tumor-	
stadien	38
1. Tumorstadium I und II	38
2. Tumorstadium II	38
3. Tumorstadium III	38
4. Tumorstadium IV	39
5. Tumorstadium IV _S	39
IV. Diskussion	41
Bewertung der Ganglioneurome und ihre Bedeu-	
tung für die Prognose des Neuroblastoms	41
Bewertung des Neuroblastoms	43
1. Lebensalter	43
2. Lokalisation	44
3. Zunehmende histologische Diffe-	
renzierung	44
4. Regionale Lymphknotenbeteiligung	45
5. Katecholaminmuster	45
6. Tumorstadium bei Diagnosestellung	45
Therapeutische Möglichkeiten beim Neuro-	
blastom	47
1. Chemotherapie	47
2. Strahlentherapie	48
3. Operatives Vorgehen	48
Spätschäden	51
Schäden am Skelettsystem	51
Schäden am peripheren Nervensystem	51
Schäden am zentralen Nervensystem	52
Sonstige Schäden	52
V. Zusammenfassung	

VI. Anhang	60
Fallberichte	
1. Ganglioneurome	61
2. Neuroblastome	64
a) Überlebende Kinder	64 - 118
b) Verstorbene Kinder	119 - 167
VII. Literaturverzeichnis	168
VIII. Lebenslauf	180

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Adr.	Adrenalin
ADR	Adriblastin
AZ	Allgemeinzustand
BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BWK	Brustwirbelkörper
c-AMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CYC	Cyclophosphamid
CT	Computertomogramm
Dg.	Zeitpunkt der Diagnosestellung
DTIC	Dacarbazin
H (I - III)	Histologisches Grading nach HUGHES et al. (1971)
HVS	Homovanillinmandelsäure
IVP	intravenöses Pyelogramm
KM	Knochenmark
LWK	Lendenwirbelkörper
Metan.	Metanephrine
Noradr.	Noradrenalin
NB	Neuroblastom
Stad.	Stadium (Stadieneinteilung nach EVANS, D'ANGELO und RANDOLPH, 1971)
Th.	Brustwirbelkörper
Ü.Z.	Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung
VMS	Vanillinmandelsäure
WBS (WS)	Wirbelsäule

I. Einleitung und Zielsetzung der Arbeit

Das Neuroblastom, ein maligner Tumor, der sich aus primitiven sympathischen Nervenzellen der Neuralleiste und des Nebennierenmarkes entwickelt, ist das dritthäufigste Malignom im Kindesalter nach der Gruppe der akuten Leukämien und der Gruppe aller Hirntumoren (Institut für Statistik und Dokumentation, Mainz 1980 und 1981). Jedoch muß diesem Tumor eine Sonderstellung unter den Malignomen des Kindesalters eingeräumt werden.

Eines seiner Rätsel ist das Vorkommen eines klinisch stummen "Neuroblastoma in situ", wie es in Studien von BECKWITH und PERRIN (1963) bei Sektionen von Säuglingen mit systematischen Autopsien der Nebennieren festgestellt wurde. Dabei lag die Häufigkeitsrate des Neuroblastoms 40 x höher als seine tatsächliche Manifestationsrate, was sich nur durch die höchste Spontanremissionsrate aller Malignome im Kindesalter erklären läßt (EVERSON und COLE 1966).

Als weitere Besonderheit weist der Tumor häufig eine hohe Stoffwechselaktivität auf, die seine Diagnosestellung erleichtert und eine Therapiekontrolle ermöglicht.

Therapeutisch gehört das Neuroblastom zu den problematischsten soliden Malignomen und eine Verbesserung der Prognose ist bis heute kaum erzielt worden. Die Heilungschancen bei frühzeitiger Diagnosestellung im 1.-2. Lebensjahr sind dagegen sehr hoch, was zu einer gezielten Suche nach diesem Tumor im Säuglingsalter veranlassen sollte.

Der embryonale Charakter des Neuroblastoms und die histologischen Strukturen gewinnen immer mehr an diagnostischer Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit

versuchen wir anhand von Nachuntersuchungen und der gezielten Auswertung aller verfügbarer klinischer Daten von 59 Neuroblastompatienten, die im Zeitraum von 1950 - 1982 an der Universitätskinderklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital wegen einer Neuroblastomerkrankung behandelt wurden, die prognostische Bedeutung der biologischen Gegebenheiten sowie der therapeutischen Maßnahmen dieses Malignoms zu vergleichen und zu werten.

Drei Ganglioneurome werden wegen ihrer biologischen Verwandtschaft mit den Neuroblastomen in dieser Arbeit mitberücksichtigt.

Die wichtigsten klinischen Daten der Symptomatik, der Diagnostik und des Verlaufs sowie der Spätschäden werden zusammengestellt und im Rahmen unserer speziellen Fragestellung diskutiert.

Ein besonderes Anliegen dieser Arbeit war es, auf die meist therapeutisch bedingten Spätschäden bei geheilten Neuroblastompatienten hinzuweisen und die Bedeutung der Früherkennung dieses Tumors herauszustellen.

So hoffen wir, daß diese Arbeit einen kleinen Beitrag dazu leisten kann, die bisher wenig hoffnungsvolle Prognose des Neuroblastoms zu verbessern.

II. Allgemeines

Geschichtlicher Überblick

Im Jahre 1864 beschrieb VIRCHOW erstmals bei einem Kind ein Rundzellsarkom der Nebenniere mit Nervenfibrillen, was ihn zu der Bezeichnung Gliom veranlaßte. Von MORGAN wurde 1879 mikroskopisch der fibrilläre Charakter eines Nierentumors beschrieben. Im Jahre 1891 erkannte MARCHAND die Ähnlichkeit des Tumors mit dem sympathischen Nervengewebe. Doch erst 1910 konnte WRIGHT den sympathischen Ursprung des Tumors demonstrieren und benannte ihn "Neuroblastom".

Im Jahre 1914 gelang HERXHEIMER mit der Färbung nach Bielschovsky der Nachweis der Neurofibrillen. Er prägte den Begriff "Neuroblastoma sympathicum".

Seine Erkenntnisse wurden 1947 von MURRAY und STOUT endgültig bestätigt.

Im Jahre 1901 berichtete PEPPER über fünf Sarkome der Nebenniere mit Lebermetastasen und dieser meist von der rechten Niere ausgehende Metastasierungsweg wurde seither als "Typ Pepper" bezeichnet. HUTCHINSON beschrieb 1907 erstmals eine Metastasierung in Schädel und Knochen, was zur Bezeichnung "Typ Hutchinson" führte. Diese Klassifizierung hat jedoch heute weitgehend ihre Bedeutung verloren.

Im Jahre 1926 stellten BAILEY und CUSHING erstmals eine Korrelation zwischen Pathologie und Prognose her. Das verstärkte wissenschaftliche Interesse am Neuroblastom führte zu einem ersten Kongress im Jahre 1967. Besonders in den letzten Jahren wird in kooperativen Therapiestudien der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie e.V. eine bundesweite einheitliche Erfassung dieses Tumors angestrebt.



Häufigkeit des Neuroblastoms

Die Häufigkeit des Neuroblastoms liegt bei ca. 7 % aller kindlichen Malignome. Entsprechend der Meldung des Institutes für Medizinstatistik Mainz für die Jahre 1980 - 1981 erkrankten in der Bundesrepublik Deutschland jährlich 140 - 150 Kinder an einem Neuroblastom. Damit wäre dieser Tumor das dritthäufigste Malignom im Kindesalter.

Berücksichtigt man die Studien von BECKWITH und PERRIN (1963), die bei der systematischen Autopsie der Nebennieren von Säuglingen bis zum Alter von 3 Monaten eine Häufigkeit des "Neuroblastoma in situ" von 1:179 bzw. 1:259 fanden, läge das Vorkommen dieses Tumors nahezu 40mal höher. Diese Arbeiten beweisen die bis heute noch weitgehend ungeklärte hohe Spontanremissionsrate des Neuroblastoms.

Über gehäuftes familiäres Auftreten des Neuroblastoms wird vereinzelt berichtet (HECHT 1982; LAMPERT 1980; MANCINI 1982; ÜHME 1981) sowie über eine Disposition der weißen Rasse (KRAMER 1983).

Alters- und Geschlechtsverteilung

Nahezu alle Autoren berichten über eine charakteristische Altersverteilung des Neuroblastoms:

30% der Erkrankungen manifestieren sich bis zum vollendeten 1. Lebensjahr, die Hälfte aller Fälle bis Ende des 2. Lebensjahres, ca. 75% bis zum 4. Lebensjahr (PETERSON 1969). Ein Vorkommen nach dem 14. Lebensjahr gilt als Rarität.

Eine bevorzugte Geschlechtsverteilung konnte in großen Studien von MILLER (1968) und BACHMANN (1972) nicht nachgewiesen werden. Literaturübersichten geben jedoch eine leichte Knabenwendigkeit an (KRAMER 1983).

Lokalisation

Neuroblastome entstehen im sympathischen Nervengewebe. Sie nehmen ihren Ausgang in ca. 37% der Fälle vom Nebennierenmark sowie von den Ganglien des sympathischen Grenzstranges des Beckens (ca. 5%), des Abdomens (ca. 18%), des Thorax (ca. 15%), des Halses (ca. 5%) und anderer Organe.

Der Bauchraum ist dementsprechend der häufigste Tumorsitz (60 - 75%) mit meist retroperitonealer, in 4 - 8% auch pelviner Lage. Im Mediastinum sind 15 - 20% der Primärtumoren lokalisiert, cervical 2 - 5%. In bis zu 10% aller Fälle kann der Primärtumor nicht lokalisiert werden. Eine multizentrische Tumorentstehung wird diskutiert.

Als Besonderheiten gelten Olfaktoriusneuroblastome sowie die primär oder sekundär intraspinalen epidural gelegenen sog. "Sanduhr"-Neuroblastome. Hierbei wird ein intraspinaler und ein meist größerer extraspinaler Tumoranteil durch eine Gewebsbrücke in einem Foramen intervertebrale verbunden, was dem Tumor eine Sanduhrform verleiht. Diese Tumoren imponieren meist durch die neurologische Symptomatik die aus der Rückenmarkskompression resultiert. Im Kindesalter ist das Neuroblastom der häufigste Sanduhr tumor.

Histologie des Neuroblastoms

Ausgangspunkt des Tumors ist die unreife Sympathogonie, die sich normalerweise über den wenig differenzierten und pluripotenten Sympathicoblasten zur reifen Ganglienzelle differenziert. Eine maligne Proliferation auf der Stufe der Sympathogonie und der Sympathoblasten führt zu malignen Neuroblastomen. Eine neoplastische Differenzierung der Ganglienzellen wird zu benignen Ganglioneuromen.

Ganglioneuroblastome hingegen sind Mischtumoren, die sowohl reife als auch unreife Zellen erkennen lassen. Sie sind semimaligne.

Somit ermöglicht der histologische Befund eine Einteilung nach Ausreifung bzw. Malignitätsgrad des Tumors.

Der undifferenzierte Typ (Histologisches Grading nach HUGHES, Grad III) erinnert an primitives Sympaticusgewebe und kann rosettenförmig angeordnet sein.

Die nächste Differenzierungsstufe (Grad II) läßt bereits eine gewisse Ganglienzellenentwicklung erkennen, während der differenzierteste Typ (Grad I) neben typischen undifferenzierten Neuroblastomzellen reife Ganglienzellen enthält und dem semimaligen Ganglioneuroblastom entspricht.

In dieser Arbeit wurde die histologische Bewertung entsprechend dem Neuroblastom-Grading nach HUGHES et al. (1974) vorgenommen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Neuroblastom-Grading nach HUGHES et al.
(1974)

Malignitätsgrad	Histologie
1	Mischbild aus undifferenzierten Zellen und reifen Ganglienzellen
2	Mischbild aus undifferenzierten Zellen und einigen Zellen mit partieller Differenzierung in Ganglienzellen (vesiculäre Kerne mit erkennbarem Nukleus, Zytoplasma-Kern-Relation angestiegen, zytoplasmatische Fortsätze).
3	Undifferenziertes, kleinzelliges Tumorgewebe. Rosetten möglich.

Metastasierung

Etwa 70% aller Kinder mit Neuroblastom zeigen bei Erst-diagnose bereits Metastasen (EVANS 1980) mit bevorzugter Lokalisation in den regionären Lymphknoten, in Knochen, Knochenmark, in der Leber, im Subkutangewebe sowie im disseminierten Stadium auch im Schädel, in der Orbita, im Hirn sowie in seltenen Fällen in den Lungen.

Klinische Stadieneinteilung

Diagnose und klinische Klassifizierung des Neuroblastoms lassen sich heute schon praeoperativ mit großer Treffsicherheit durchführen.

Zu den praeoperativen Untersuchungen gehören nach den Neuroblastomstudien der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie:

- a) gründliche Untersuchung einschließlich neurologischer Abklärung
- b) Knochenmarksstanzbiopsie
- c) Ausscheidungsurogramm (IVP)
radiologische Skelettuntersuchung und Knochenszintigramm
- d) Katecholaminbestimmung: Vanillinmandelsäure (VMS)
Homovanillinmandelsäure im 24 h Urin (HVS)
- e) Ultraschalluntersuchung des Abdomens
- f) Computertomographie des Brustraumes und Abdomens

Die Stadieneinteilung erfolgt dann nach EVANS et al. (1971) modifiziert durch die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie (Tabelle 2).

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach EVANS

Stadium	Befund
I	Lokalisierter Tumor, begrenzt auf das Ausgangsorgan, komplett resezierbar.
II	Regionale Ausbreitung (Über die Ursprungsstruktur hinaus und/oder Befall <u>homolateraler</u> Lymphknoten) ohne Überschreiten der Mittellinie. Resezierbar, evtl. unter Zurücklassen mikroskopischer Metastasen.
III	Regionale Ausbreitung mit Überschreiten der Mittellinie (evtl. bilateraler Befall der Lymphknoten). Meist nur inkomplett resezierbar unter Zurücklassen makroskopischer und mikroskopischer Reste.
IV	Metastasierung in Knochenmark, Skelett, Organe, Weichteilgewebe, entfernte Lymphknoten, Dura.
IV _S	Wie Stadium I oder II, aber mit Metastasierung in die Leber und/oder Haut und/oder Knochenmark ohne radiologischen Nachweis von Knochenbefall (meist bei Kindern unter 1 Jahr).

Ätiologie

Die Ätiologie des Tumors ist weitgehend unklar. Es wird vermutet, daß frühembryonal ein Cancerogen diaplazentar von der Mutter auf den Foeten übertragen wird, das die Ausdifferenzierung der Sympathogonien verhindert, so daß diese omnipotent bleiben. Hinweise hierfür ergeben pathologische Untersuchungen von BECKWITH und PERRIN (1963), die bei Neugeborenen und Säuglingssektionen unter 200 Todesfällen ein Neuroblastoma in situ fanden. Damit kommt das Neuroblastom bei Neugeborenen und Säuglingen ca. 40 - 50mal häufiger vor, als es klinisch beobachtet wird. Das Neugeborene und der Säugling verfügen über Regulativa, die in der Lage sind, die omnipotente Sympathogonie in Richtung Sympathoblast, sympathische Ganglienzelle zu differenzieren. Einer dieser Faktoren wird als Nerve growth Factor bezeichnet (KUMAR und VARON 1968). Diesem Umstand ist es zu verdanken, daß Neuroblastome in den ersten Lebensjahren in 75% der Fälle die Neigung zur spontanen Umwandlung in benignere Formen, ja sogar zur spontanen Rückbildung zeigen, selbst wenn Metastasen in Leber, Lymphknoten oder Haut vorliegen (EVANS 1973). Nach dem zweiten Lebensjahr kann man jedoch nicht mehr mit dieser Tendenz rechnen, wie der wesentlich malignere Verlauf der Erkrankung zeigt.

Die Sympathogonie wandert im zweiten Embryonalmonat von der ektodermalen Neuralleiste in verschiedene Organe, am häufigsten in das Nebennierenmark aus. Das erklärt die in über 60% retroperitoneale, in nur 20% mediastinale Lage und das sehr seltene Vorkommen von Neuroblastomen im Bereich des Halses und des kleinen Beckens.

Klinik des Neuroblastoms

1. Diagnosestellung

Anamnese und Symptome der Neuroblastomerkrankung sind meist uncharakteristisch. Allgemeine Krankheitszeichen wie Gewichtsabnahme, reduzierter Allgemeinzustand, Anämie, Fieber, unklare Leib- oder Knochenschmerzen, aber auch Durchfälle, unklare Blutdruckerhöhung, vermehrte Schweißneigung, Tachycardie und Tremor können auf den Tumor oder das Vorhandensein kreislaufaktiver Substanzen hinweisen.

Häufig wird die Diagnose zufällig bei einer Vorsorgeuntersuchung oder von den Eltern gestellt, wenn bereits ein palpabler Tumor im Bauchraum vorliegt.

Besonders mediastinale Tumoren werden gehäuft bei Routineröntgenuntersuchungen des Thorax, meist im Vorschulalter entdeckt (MOOSDEN und STEWARD 1968).

Am Hals sichtbare Manifestationen können mit Lymphknotenschwellungen verwechselt werden und werden oft zuerst als Lymphome fehlgedeutet. Bei abdomineller Lage mit Nierenbeteiligung ist stets auch ein Nephroblastom (Wilms Tumor) auszuschließen (LAMPERT 1972).

Neurologische Ausfälle bis zum kompletten Querschnittssyndrom können auf Rückenmarkskompression durch epidurale Tumorlokalisation hinweisen.

Lidödeme, Protrusio bulbi durch Metastasen sowie Brillenhämatome durch Stauungsblutungen ergeben ein für das metastasierende Neuroblastom pathognomonisches Aussehen ("Krötenkopf") (LAMPERT 1972).

Als Besonderheit gilt das Auftreten einer infantilen myoklonischen Encephalopathie mit Symptomen wie myoklonischen Krampfanfällen, Opsoklonus "Tanzen der Augen" und ataktischen Störungen (MOE 1970, MARTIN 1971).

2. Hormonaktivität

Eine weitere Besonderheit des Neuroblastoms ist seine Hormonaktivität. Das unreife Neuroblastom vermag nach Untersuchungen von VOORHESS (1968) und LA BROSSE (1976) nur die Vorstufe der Katecholamine zu synthetisieren, die wegen des anaeroben Tumorstoffwechsels und der Speicherungsunfähigkeit des Tumorgewebes rasch zu Methoxy-Hydroxy-Phenyl-Glycol metabolisiert und in die Blutbahn eingeschwemmt werden. Außerhalb des Tumors wird dann das Methoxy-Hydroxy-Phenyl-Glycol (MHPG) bzw. die Katecholaminmetaboliten vermutlich in der Leber zu Vanillin- und Homovanillinmandelsäure metabolisiert, die im Urin ausgeschieden werden. Die alleinige Bestimmung der VMS liefert so in 77%, die Bestimmung der VMS und HVS in 95% positive Ergebnisse (BELL 1961). Die deutsche Neuroblastomstudie 1979 fand VMS und HVS in 90% der Fälle erhöht (BERTHOLD 1981).

Wir selbst konnten solche Zahlen nicht erreichen. Dabei besteht keinerlei Relation zwischen der Höhe des Katecholaminspiegels und der Malignität oder Ausdehnung und Metastasierung des Tumors. Auch bei Ganglioneuromen kann gelegentlich eine Erhöhung der Metaboliten gefunden werden. Im Gegensatz zum Phäochromozytom, das aus ausgereiften Phäochromozyten besteht und zu Blutdruckkrisen führt, finden sich beim Neuroblastom nur gelegentlich klinische Symptome einer erhöhten Katecholaminausscheidung wie Diarrhoe oder Hypertension.

Differentialdiagnostisch kann das Phäochromozytom abgegrenzt werden, da bei diesem Tumor im Gegensatz zum Neuroblastom die Dopaminausscheidung normal ist (SCHWEISGUTH 1968), während Noradrenalin, Normetanephrin und die Vanillinmandelsäure ebenfalls stark erhöht sind, bei normaler Homovanillinmandelsäureausscheidung (VOÛTE 1968).

Da das Urinsammeln über 24 Stunden mit einer diätetischen Vorperiode von 2 - 3 Tagen (keine Nüsse, Bananen, Käse usw.) oft umständlich ist, sind Schnelltests als Suchreaktion für die Klinik von Bedeutung.

Der La-Brosse-Flecktest benötigt nur 2 - 3 Tropfen Morgenurin (EVANS 1971). Auch der Suchtest von GITLOW zeigt hohe diagnostische Spezifität. Doch kann die genaue Bestimmung der Katecholaminmetaboliten im Labor nicht durch diese als Suchreaktionen gedachten Schnelltests ersetzt werden.

Die Normalwerte der Metabolitenausscheidung bei gesunden Kindern differieren nach Körpergewicht, Alter und Geschlecht.

So differieren die Normalwerte für die

Vanillinmandelsäure zwischen	2 - 8 mg/24 h
Homovanillinmandelsäure	3,2 - 8 mg/24 h
Gesamtkatecholamine	20 µg/24 h
Dopamin	350 µg/24 h
Metanephrine	1,4 mg/24 h
Metoxykatecholamine	2,4 mg/24 h
Cystathionin	21 µmol/ Min.

Es muß jedoch stets der jeweilige Labornormalwert berücksichtigt werden.

Um eine Änderung des Ausscheidungsmusters zu erfassen, sind die Bestimmungen mehrerer Metaboliten sowie im zeitlichen Abstand Kontrollen durchzuführen.

3. Therapie

Die Therapie richtet sich nach den klinischen Tumorstadien. Im Stadium I genügt die alleinige und totale Exstirpation des Tumors. Im Stadium II mit mikroskopischem Resttumor muß nach der Radikalexstirpation eine Radiotherapie folgen. Im Stadium III - unvollständig resezierter Tumor - kommt eine differenzierte Chemotherapie hinzu. Im Stadium IV mit Fernmetastasen steht die Chemotherapie an erster Stelle bei gleichzeitiger Radiotherapie der Lokalprozesse. Die Operation erfolgt hier als "second look". Der Ersteingriff zu Beginn der Therapie gilt nur einer Probeexzision (Tabelle 3).

Tabelle 3: Behandlung des Neuroblastoms in Abhängigkeit von der Stadieneinteilung

Stadium		Therapie
I	lokal, völlig reseziert	Operation
II	lokal, mikroskopisch Resttumor	Operation + Radiotherapie
III	lokal oder regional, unvollständig reseziert	Operation + Radiotherapie bei Lokalprozessen + Chemotherapie
IV	Disseminiert mit Fernmetastasen	Chemotherapie (+ Interferon) + Radiotherapie bei Lokalprozessen + Zweitoperation (second look)

a) Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat in der Behandlung des Neuroblastoms folgende Indikationen:

1. Nicht resezierbarer Tumor; durch relativ niedere Dosen (1500-2000 rad) wird ein inoperabler Tumor operabel (Stadium II, IV)
2. Inkomplette Tumorentfernung und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen (Stadium II, III)
Nachbestrahlung mit 3000 rad in 3 - 4 Wochen auf das Tumorbett
3. Symptomatisch bei Knochenmetastasen (Stadium IV)
4. Stadium IV_S bei erheblicher Lebervergrößerung
5. Inzwischen werden auch Versuche mit Ganzkörperbestrahlung und Knochenmarkstransplantationen bei disseminierten Neuroblastomen durchgeführt (LAMPERT NBL 1982)

b) Operatives Vorgehen

1. Verzögerte Primäroperation

Läßt sich die Diagnose des Neuroblastoms schon ohne Operation verifizieren (Knochenmarksstanze, erhöhte Katecholaminmetabolitenausscheidung im Urin) und zugleich vermuten, daß der Tumor nicht vollständig resezierbar ist, wird nach LAMPERT NBL (1982) und SITARZ (1983) empfohlen, drei bis fünf Chemotherapie-Zyklen zur Tumerverkleinerung dem operativen Eingriff vorzuschicken.

2. "second look"-Operation

Ist im Stadium III oder IV beim Ersteingriff nur eine Biopsie oder partielle Tumorsektion möglich, erfolgt nach konservativer Tumerverkleinerung bzw. nach Chemo- und Radiotherapie eine Zweitoperation mit dem Ziel der möglichst vollständigen Tumorsektion. Nach Literaturangaben ist dies in mehr als 50% der Fälle möglich (LAMPERT NBL 1982, SITARZ 1983).

c) Vorgehen im Stadium IV_S

Das Stadium IV_S des Säuglingsalters stellt therapeutisch und prognostisch wegen der hohen Spontanheilungstendenz einen Sonderfall dar. Chirurgische Maßnahmen beschränken sich auf Biopsie aus Metastasen, nach Möglichkeit Entfernung des Primärtumors sowie in extremen Fällen bei sehr großer Leber eine Bauchwandausdehnungsplastik. In vielen Fällen kann eine Regression der Lebermetastasen (EVANS 1980, LAMPERT 1982, SIEBER 1979) durch lokale Bestrahlung der Leber mit 150 rad/die x 3 Tage erreicht werden sowie Chemotherapie mit Cyclophosphamid 5 mg/kg/die x 5 Tage oral.

d) Chemotherapie

Neben der Operation hat die zytostatische Therapie in der Behandlung des Neuroblastoms größte Bedeutung erlangt. Nur im Stadium I und II (ohne Lymphknotenmetastasen) kann auf eine gezielte Chemotherapie verzichtet werden.

Im Stadium II mit Lymphknotenmetastasen sowie Stadium III und IV wird auch nach vollständiger Entfernung des Primärtumors die zyklische Chemotherapie durchgeführt. EVANS (1971) berichtet von Ansprechraten über 70% mit Heilung sogar im Stadium IV. Die Chemotherapie erfolgt in unserem Hause nach den Richtlinien der Neuroblastomstudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (BERTHOLD NBL 1982). Auf die genaue Durchführung soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Zwischenzeitlich wurde das Green-Schema sowie bisher ohne Erfolg Interferon angewandt (Tabelle 4).

In letzter Zeit wird auch die autologe Knochenmarkstransplantation nach einer Chemotherapie-Intensivphase diskutiert (EKERT 1982, LAMPERT NBL 1982, PRITCHARD 1982).

Tabelle 4: Zur Therapie verwandte Cytostatica

VCR Vincristin	Adriamycin mit VCR - Endoxan = Ewing-Schema CYC		
VCR + CYC	<u>am häufigsten verwendet</u>		
VCR mit Adriblastin + Daunoblastin (DTIC) + Endoxan			
ab 1982 ACVD + PCVN im Wechsel			
ab 1979 Interferon/ ab 1982 nicht mehr			
ab 1980 Papaverin zusätzlich zu CYC, DTIC, ADR			
Actinomycin	→	Infiltr. intraop. eines TU-Zapfens (1 Pat.) (lebt über 11 Jahre, Stad. II/ H I)	
Urethan (Op. 1952)	→	- " - intraop. Tod am Op.-Tag Stad. IV + i.v. - Tod nach 2 Mon.	(1 Pat.) (1 Pat.)
Trenimon (Op. 1967)	→	Tod nach 2 Mon. Stad. IV TU inoperabel	(1 Pat.)
Green-Schema			
CYC oral 150 mg/m ² 7 Tage			
ab 1979 Adriamycin 35 mg/m ² am 8. Tag			
Wiederholung alle 3 Wochen, 6 x			

Tabelle 5: Dosierung und Applikation der Cytostatica

Adriamycin (ADRIBLASTIN^R) 35 mg/m² i.v. am Tag 1 von
jedem Behandlungszyklus (Zyklus 1 - 8)

Cyclophosphamid (ENDOXAN^R) 150 mg/m² täglich i.v.
oder oral Tag 1 - 7 (Zyklen 1 - 8)

Vincristin 2 mg/m² i.v. am Tag (Maximaldosis 2 mg
pro Einzelinjektion (Zyklen 1 - 3)

Dacabazin (DTIC-DOME^R) 250 mg/m² i.v. am Tag 1, 2,
3, 4 in den Zyklen 1 - 3.

e) Immunologische Therapie

Die immunologische Therapie des Neuroblastoms befindet sich derzeit noch im Versuchsstadium. In-vitro-Versuche lassen eine tumorspezifische zelluläre Immunität sowie blockierende Serumfaktoren erkennen. Ebenso werden Substanzen zur Induktion der Tumorzellausreifung erprobt (LAMPERT 1980, ÖHME 1981, SEEGER 1982).

III. Eigene Ergebnisse

Im Zeitraum von 1950 bis 1982 wurden an der Kinderchirurgischen Klinik der Universitätsklinik München 62 Fälle von neurogenen Tumoren beobachtet.

3 Patienten hatten Ganglioneurome, die paravertebral im Bereich des hinteren Mediastinums lokalisiert waren.

In 59 Fällen, d.h., bei 29 Mädchen und 30 Knaben lag ein Neuroblastom vor.

Die Patienten, die ihre Erkrankung länger als 2 Jahre überlebt hatten, wurden von uns in den Jahren 1981 - 1982 nachuntersucht.

Die Epikrisen der einzelnen Patienten werden als Anhang in dieser Arbeit aufgeführt.

Besprechung der Ganglioneurome

Alter bei Diagnosestellung: zwischen 5.-8. Lebensjahr. Bei allen 3 Patienten erfolgte die Diagnosestellung als Zufallsbefund bei Röntgenthoraxuntersuchungen.

Die Lage des Primärtumors war bei allen 3 Patienten das Mediastinum (paravertebral), zweimal lag ein Stadium II vor mit nur makroskopischer Resektion, einmal lag ein Stadium I vor mit Totalresektion des Tumors.

Die Histologie ließ keine undifferenzierten Zell- und Gewebestrukturen erkennen.

Die Therapie erfolgte nicht einheitlich:

In einem Fall erfolgte sogar eine praeoperative Bestrahlung mit 2100 rad sowie eine postoperative Bestrahlung mit 2250 rad.

Bemerkenswert ist, daß alle 3 Patienten Spätschäden aufweisen, wie Skoliose, Thoraxdeformitäten nach Rippenresektion sowie erhöhte Neigung zu Bronchitiden.

Zusammenfassung:

Die Ganglioneurome stellten sich in allen 3 Fällen als seltene Zufallsbefunde dar mit einheitlichen biologischen Gegebenheiten in Bezug auf Alter (5-8 Lebensjahre) und mediastinale Lokalisation.

Die Prognose war in allen Fällen sehr gut, die mittlere Überlebenszeit liegt bei 13 Jahren, obwohl in einem Fall nur subtotal reseziert wurde ohne weitere Therapie. Alle 3 Patienten zeigen Spätschäden am Skelettsystem.

Besprechung der Neuroblastome

Anzahl der Erkrankungen: 59 Fälle

Geschlechtsverteilung: 30 Knaben und 29 Mädchen

Symptome

Die häufigsten Tumorsymptome, die zum Aufsuchen des Hausarztes führten, waren Fieber, allgemeine Krankheitszeichen wie Appetitlosigkeit, Müdigkeit, reduzierter Allgemeinzustand, Gewichtsverlust, unbestimmte Knochenschmerzen, Schwitzen, verstärkter Durst, Anämie, neurologische Symptome sowie in 2 Fällen eine Blutdruckerhöhung. Hinzu kamen lagespezifische Symptome wie Zunahme des Bauchumfanges, lokalisierte Schmerzen, Verdauungsstörungen bei im Abdomen lokalisierten Tumoren, Querschnittssyndrome, lokalisierte Schwellungen im Tumorgebiet, Atemnot, rezidivierende Bronchitiden sowie bei fortgeschrittenen Tumoren eine Protrusio bulbi (Tabelle 6 und 7).

Tabelle 6: Allgemeine Tumorsymptome, die zur Diagnose des Neuroblastoms führten (bei 59 NB-Patienten)

Blutdruckerhöhung	n = 2
Neurolog. Symptome (Epilept. Anfälle, Ataxie, Tremor, Sehstörung)	n = 2
Starke Anämie	n = 3
Verstärkter Durst	n = 4
Schwitzen	n = 5
Unbestimmte Knochenschmerzen	n = 8
Allg. Krankheitszeichen (Appetit- mangel, Müdigkeit, reduzierter Al- gemeinzustand, Gewichtsverlust)	n = 9
Fieber	n = 14

Tabelle 7: Lagespezifische Symptome

Zunehmender Bauchumfang (Lokal. Abdomen)	n = 12
Querschnittssyndrom (3 x TU epidural von WBS ausgehend)	n = 5
Gehstörung	n = 4
Lokalisierte Schmerzen	n = 12
Verdauungsstörungen	n = 12
Erbrechen	bei n = 7
Obstipation	Lokal. im n = 4
Diarrhoe	Abdomen n = 1
Schwellung im TU Gebiet (Klitoris und Steißbein und cervical)	n = 4
Atemnot (Mediast. Lage)	n = 2
Ak. Kaudasyndrom (TU Th12 - L4)	n = 1
Rez. Bronchitiden (Mediast. TU)	n = 5
Protrusio bulbi, Lidhämatome	
Ptosis (Schädelmetastasen)	n = 4

Diagnosestellung

Die Diagnose erfolgte im wesentlichen durch die Röntgenuntersuchung, dabei achtmal als Zufallsbefund sowie durch die digitale Palpation. Wenn der Tumor palpabel war, hatten jedoch 52% der Patienten ein Stadium IV erreicht. Zehnmal erfolgte die Diagnose als Zufallsdiagnose im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung (Tabelle 8).

Tabelle 8: Diagnosestellung

durch Auskultation	n = 1
Percussion	n = 1
rektale Untersuchung	n = 2
Myelographie	n = 4
Sonographie	n = 11
CT	n = 12
IVP	n = 18
Palpation	n = 21
Röntgen	n = 28

Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Im ersten Lebensjahr konnte bei 33%, bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr sogar schon bei 48% aller unserer Patienten die Diagnose gestellt werden, in 73% der Fälle bis zum 5. Lebensjahr. Somit ergibt sich ein deutlicher Altersgipfel bis zum 2. Lebensjahr mit deutlicher Abnahme der Häufigkeit bei zunehmendem Alter.

Da die Tumoren im ersten Lebensjahr zu einer Spontanremission neigen, finden sich bei Diagnosestellung im ersten Lebensjahr unter 16 Patienten 10 Überlebende (63%), nach dem zweiten Lebensjahr unter 25 Patienten nur 5 (20%) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Abhängigkeit der Überlebensquote vom Zeitpunkt der Diagnosestellung

	Anzahl		Leben über 2 Jahre		Gestorben		
Diagnose im 1. LJ	16	<u>33%</u>	}	10	63%	6	37%
	23	= 48%		16	= 70%	7	= 30%
1.-2. LJ	7			6	86%	1	14%
				35=73%			
2.-5. LJ	12	<u>73%</u>		2	17%	10	83%
	25			5	= 20%	20	= 80%
über 5. LJ	13			3	23%	10	77%
GESAMT		48		21		27	

Verlauf

Der Verlauf der Neuroblastomerkrankung wird in verschiedene Stadien eingeteilt und zwar entweder rein klinisch nach der Tumorausdehnung entsprechend der klinischen Stadieneinteilung nach EVANS, D'ANGIO und RANDOLPH (1971) oder entsprechend der histologischen Klassifizierung nach HUGHES (1974) (Tabellen 10 und 11).

Tabelle 10:

Klinische Stadieneinteilung des Neuroblastoms nach EVANS, D'ANGIO und RANDOLPH (1971)

Stadium Tumorausdehnung

- | | |
|------|--|
| I | Tumor auf Nebennieren oder sonstige Ursprungsstruktur begrenzt. Völlige Resektion. |
| II | Tumor über Ursprungsstruktur hinausgehend, jedoch Mittellinie nicht überschreitend. Evtl. Lymphknotenbefall auf der homolateralen Seite Völlige Resektion makroskopisch. |
| III | Tumor Mittellinie überschreitend, evtl. bilateraler Lymphknotenbefall. Makroskopisch unvollständige Resektion oder nur Biopsie. |
| IV | Entfernter Befall von Lymphknoten, Knochenmark, Skelett, Weichteilen oder Organen. |
| IV-M | Nur Knochenmarkbefall |
| IV-B | Zusätzlich Knochencortex |
| IV-S | Nur Leber und Haut (subkutanes Gewebe) |
-

Tabelle 11: Histologische Klassifizierung nach
HUGHES et al. (1974)

Grad	Histologisches Bild
I	Mischbild aus undifferenzierten Zellen und reifen Ganglienzellen Zweijahresremission <u>95 %</u>
II	Mischbild aus undifferenzierten Zellen und einigen Zellen mit Zeichen einer partiellen Differenzierung (Ganglioneurom) Zweijahresremission <u>29 %</u>
III	Undifferenzierte Tumorzellen ohne Zeichen einer Differenzierung (Rosetten: noch keine Differenzierung von prognostischer Aussagekraft) Zweijahresremission <u>13 %</u>

Als Stadium IV_S nach EVANS bezeichnet man ein Sonderstadium bei Kindern bis zum ersten Lebensjahr, das immer ein histologisches Stadium I und II aufweist mit Leber-, Haut- und Knochenmetastasen als Folge der Metastasierung des Neuroblastoms in den embryonalen Kreislauf (AUDREY 1980).

Die Zweijahresremission beträgt im Stadium I nach HUGHES 95% und nimmt im Stadium II auf 29% ab, um beim undifferenzierten Tumor nur 13% zu erreichen (Tabelle 11).

Tabelle 12: Abhängigkeit der Überlebensquote von der Histologie

Histologie nach HUGHES	Anzahl	Leben	Gestorben
H ₁	17	<u>16 (95%)</u>	1 (5%)
H ₂	7	<u>2 (29%)</u>	5 (71%)
H ₃	24	<u>3 (13%)</u>	21 (87%)
Gesamt	48	21	27

In den Frühstadien des Neuroblastoms, d.h. in den Stadien I und II, überleben verständlicherweise alle Patienten, während in den fortgeschrittenen Stadien III und IV nur drei von elf bzw. ein von 18 überlebten. Lediglich im Stadium IV_S waren die Überlebensquoten ungleich höher (Tabelle 13).

Tabelle 13: Abhängigkeit der Überlebensquote vom Tumorstadium (EVANS)

Stadium (EVANS)	Anzahl	Leben	Gestorben
I	10	<u>10 (100%)</u>	0
II	4	<u>4 (100%)</u>	0
III	11	<u>3 (27%)</u>	8 (73%)
IV	18	<u>1 (6%)</u>	17 (94%)
IV _S	5	<u>3 (60%)</u>	2 (40%)
Gesamt	48	21	27

Die Überlebenszeit hängt jedoch nicht nur entscheidend vom klinischen Stadium der Tumorerkrankung ab, sondern vom histologischen Differenzierungsgrad. Im Stadium HUGHES I überleben 16 von 17 Neuroblastompatienten, im Stadium II mit teilweiser Differenzierung bereits nur noch zwei von sieben und im Stadium III nur noch drei von 24. (Tabelle 12).

Tabelle 14: Verhältnis von Tumorlokalisation zum Tumorstadium bei 59 Neuroblastompatienten

Stadium	I	II	III	IV	IV _S	Lokalisation gesamt
Lokalisation Abdomen	2	3	9 9/32=28%	16 16/32=50%	2	32/59 = 54%
Lokalisation Thorax	5	4	2	1	1	13/59 = 22%
Lokalisation andere	4	2	3	3	2	14/59 = 24%
GESAMT	11	9	14	20	5	

32 (54%) der Tumoren befanden sich im Abdomen, wobei hier vorwiegend die Stadien III und IV anzutreffen waren. 13 (22%) der Geschwülste waren im Thorax und 14 (24%) an anderen Orten außerhalb des Abdomens und des Thorax lokalisiert (Tabelle 14). Da hier überwiegend die Stadien I und II angetroffen wurden, war die Prognose bei dieser Tumorlokalisation ungleich besser. Von den im Mediastinum gelegenen Tumoren überlebten 8 von 13 Kindern länger als zwei Jahre, bei den an der Wirbelsäue lokalisierten Tumoren 3 von 4, hingegen bei den abdominellen Tumoren nur 6 von 32 (Tabelle 15).

Tabelle 15: Abhängigkeit der Überlebensquote von
der Tumorlokalisation

Lokalisation	Anzahl (% an Gesamt)		Leben länger als 2 Jahre	Leben noch unter 2 J.	Gestorben	
Mediastinum	13	(22%)	8 (62%)	3 (23%)	2	(15%)
WBS	4	(7%)	3 (75%)	-	1	(25%)
re. Abdomen	11	32 (54%)	2	1	8	21 (65%)
li. Abdomen	21		4	4	13	
Hals, Steißbein, Klitoris	5		2	3	-	
Unbekannt	5		2	-	3	
GESAMT	59		21	11	27	

Katecholaminbestimmung

Die Katecholaminbestimmung war nur bei 27 von 45 Patienten, bei denen diese Untersuchung durchgeführt wurde positiv, was lediglich 60% gegenüber den in der Literatur angegebenen 77% bis 95% ausmacht. In 18 Fällen waren die Katecholamine normal. Sicherer ist die Katecholamin-Metabolitenbestimmung postoperativ bei denjenigen Patienten, die bei Diagnosestellung einen erhöhten Wert hatten. Nach Totalexstirpation des Tumors normalisierte sich der Katecholaminspiegel bei allen Patienten mit Stadium I und II, während nach Teilexstirpation in den Stadien III und IV eine Normalisierung nur in 71 bzw. 42% auftrat. Das bedeutet, daß hier weder die chirurgische noch die strahlentherapeutische oder zytostatische Therapie radikal genug war, um die katecholaminproduzierenden Tumorzellen zu zerstören oder, daß keineswegs alle Tumorzellen Katecholamine produzieren, so daß auch bei Katecholaminbestimmung zur postoperativen Überwachung eines Rezidivs ein Unsicherheitsfaktor verbleibt (Tabelle 16).

Tabelle 16: Verhältnis des Katecholamin-Metaboliten-
spiegels im Urin zum Tumorstadium bei
45 Neuroblastompatienten

Stadium	I	II	III	IV	IV _S	GESAMT
Katechol- amin erhöht	4	2	7 7/10= 75%	12 12/16= 75%	2	27/45= <u>60%</u>
-"- normal	5	5	3	4	1	18
nicht untersucht	2	2	3	5	2	14
nach Op. normal	4/4= 100%	2/2= 100%	5/7= 71%	5/12= 42%		16/27= 59%
GESAMT	11	9	13	21		n=59 untersucht n=45

Überlebenszeiten

Tabelle 17: Überlebensrate von 59 Patienten mit Neuroblastom

	Anzahl	Prozent
Verstorbene	27	<u>46 %</u>
Überlebende mehr als 2 Jahre	21	<u>36 %</u>
in Beobachtung	11	<u>18 %</u>
GESAMT	59	100 %

Von den 59 Patienten mit Neuroblastom verstarben 27 (46%). Nur 21 (36%) überlebten länger als zwei Jahre, 11 (18%) der Kinder befinden sich noch in Beobachtung (Tabelle 17).

Tabelle 18: Überlebenszeiten von 59 Patienten mit Neuroblastom

Überlebenszeit der 59 Patienten	länger als 2 Jahre	<u>n = 21 (36%)</u>
	länger als 5 Jahre	<u>n = 17 (29%)</u>
	länger als 10 Jahre	<u>n = 12 (20%)</u>
GESAMT	21 Patienten	

Von den 21 überlebenden Kindern überlebten nur 17 (29%) mehr als fünf, nur 12 (20%) mehr als zehn Jahre). (Tabelle 18)

Tabelle 19: Überlebenszeiten der 27 verstorbenen Patienten

Tod innerh. 1 Mon. Pat. <u>5/27(19%)</u>	} d.h.: <u>18/27 = 67%</u> innerh. eines Jahres verstorben.
Tod innerh. 6 Mon. Pat. <u>13/27(48%)</u>	
-"- innerh. 1 J. Pat. <u>18/27(67%)</u>	
-"- innerh. 1-2 J. Pat. <u>24/27(89%)</u>	NW 33% leben länger als 1 J.
-"- innerh. 2-3 J. Pat. <u>27/27(100%)</u>	11% länger als 2 J.

Von den verstorbenen 27 Patienten verstarben 5 (19%) innerhalb des ersten, 13 (48%) innerhalb der ersten sechs, 18 (67%) innerhalb der ersten zwölf Monate. Nach drei Jahren waren sämtliche Kinder verstorben (Tabelle 19). Die mittlere Überlebenszeit betrug 12 Monate, bei einer früheren Publikation (Holschneider et al. 1973) betrug sie nur zwei Monate.

Spätschäden

Zu dieser ungünstigen Prognose kommt noch ein erheblicher Prozentsatz von Spätschäden bei den Überlebenden hinzu. Diese Spätschäden sind nur zum geringeren Teil durch den Tumor selbst, sondern durch die aggressive Therapie in den fortgeschrittenen Tumorstadien bedingt. Nur 8 von 21 Patienten, die mehr als zwei Jahre überlebten, hatten keine Spätschäden. Hingegen litten 13 von 21 Patienten (62%) unter zum Teil schwerer Behinderung. Bei diesen 13 Patienten, die länger als zwei Jahre überlebten, konnten 45 Spätschäden beobachtet werden. Zumeist waren es Schäden am Skelettsystem, aber auch am peripheren und zentralen Nervensystem sowie Schäden verschiedenster Art (Tabellen 20, 21, 22, 23 und 24).

Die Schäden am Skelettsystem setzen sich aus Querschnittssyndromen, Skoliosen, Lendenlordose, Beckenschiefstand mit Beinverkürzung, Coxarthrose, Hypoplasie der linken Beckenschaufel und Thoraxdeformitäten zusammen (Tabelle 20).

Als Schädigungen am peripheren Nervensystem verzeichneten wir Peroneuslähmungen, Plexuslähmungen, Horner-Syndrome, Störungen der Schweiß- und Wärmeregulation, Erbsche Lähmung, Phrenicuslähmung, Facialisparese und Recurrensparese (Tabelle 21).

Unter sonstigen Schäden registrierten wir eine Stimmbandschädigung durch Langzeitintubation, eine chronische Nephritis, hämorrhagische Cystitis, eine stumme Niere, vermutlich als Bestrahlungsfolge sowie eine Leberfibrose.

Tabelle 20: Schäden am Skelettsystem

Art d. Schäden	Anzahl	Mögl. Ursachen
Querschnittssyndrom	4	Tumor + Bestrahlung
(-"- rückläufig	3	
-"- progredient)	1	
Skoliose	4	Tumor, Bestrahlung
Ausgepr. Lendenlordose	1	
Beckenschiefstand mit Beinverkürzung	3	Tumor, Bestrahlung
Coxarthrose	1	Tumor, Bestrahlung
Hypoplasie d. li. Beckenschaufel	1	Bestrahlung
Thoraxdeformitäten	4	Operation, Bestrahlung
GESAMT	18	

Tabelle 21: Schäden am peripheren Nervensystem

Schäden am periph. NS	Anzahl	Mögl. Ursachen
Peroneuslähmung	2	Tumor, Op., Bestrahlung
Beinplexuslähmung	1	Op.-Folge + Tumor (2 Nerven d. TU)
Horner-Syndrom	4	Tumor (Mediast.-TU)
Störung d. Schweiß- u. Wärmereg. (auf operierter Seite)	4	Op. + Bestrahlung
Erbsche Lähmung	1	Tumor + Op.
Phrenicuslähmung	1	Op.-Folge (Mediast.-TU)
Facialisparese	1	Op.-Folge, Bestrahlung
Recurrentisparese	1	" " " "
GESAMT	15	

Tabelle 22: Schäden am zentralen Nervensystem

Schäden am zentralen NS		Mögliche Ursachen
Myoklonische Encephalopathie	3	Tumor? Paraneopl. Prozeß Op.? (HirneMBOLIE)
Geistige Retardierung	3	Tumor?
Sehstörung	1	Tumor
GESAMT	7	

Tabelle 23: Sonstige Schäden

Sonstige Schäden		Mögliche Ursachen
Stimmbandschädigung	1	Langzeitintubation
chron. Nephritis	1	Tumor-Bestrahlung
hämorrh. Cystitis	1	Cytostatikabehandlung
stumme li. Niere	1	Bestrahlungsfolge?
Leberfibrose	1	Tumor, Bestrahlung
GESAMT	5	

Tabelle 24: Verteilung der 45 Spätschäden bei
13 von 21 (62%) länger als zwei
Jahre überlebenden Patienten mit
Neuroblastom (8 ohne Spätschäden)

Verteilung der Spätschäden		Anzahl
1. Schäden am Skelettsystem	18	<u>40%</u>
2. Schäden am periph. NS	15	<u>33%</u>
3. Schäden am zentr. NS	7	<u>15%</u>
4. Sonstige Schäden	5	<u>11%</u>
GESAMT		45

Beobachtungen zu den einzelnen Tumorstadien

1. Im Tumorstadium I und II (n=20) konnte immer zumindest makroskopisch totalreseziert werden. Die Katecholaminmetaboliten waren bei Stadium I in 4 von 9 der untersuchten Fälle erhöht und gingen nach der Operation schnell auf Normalwerte zurück.

Eine Bestrahlung erfolgte in 5 von 11 Fällen im Stadium I und eine Chemotherapie in 4 von 11 Fällen im Stadium I. 10 der 11 Kinder in Stadium I zeigen Zweijahresremission. Bei einem Patienten liegt der Beobachtungszeitraum noch unter 2 Jahren.

2. Im Tumorstadium II (n=9) wurde bei 7 von 9 Patienten eine Radiotherapie, in 6 von 7 Fällen eine Chemotherapie durchgeführt. Auch in diesem Stadium bisher kein verstorbener Patient.

5 Patienten überleben noch unter 2 Jahren,

4 Patienten überleben über 2 Jahre.

Auffallend ist, daß 9 von 11 (=82%) aller thorakalen Neuroblastome im Stadium I und II diagnostiziert werden, dagegen nur 5 von 33 (=15%) aller abdominal gelegenen Tumoren in diesem frühen Stadium.

3. Tumorstadium III (n=13)

9 von 33 (=27%) aller abdominalen Tumoren wurden im Stadium III diagnostiziert.

Eine Teiloperation bzw. eine makroskopische Teilresektion war nur in 4 von 13 (=31%) der Fälle möglich. Fünfmal erfolgte eine "second look" operation, bei der viermal makroskopisch totalreseziert werden konnte. Bei einem Patienten war nur eine Teilresektion möglich. Die Katecholaminmetaboliten waren in 70% der untersuchten Fälle erhöht (7 von 10). Sie gingen in 71% der Fälle nach der Operation auf Normwerte zurück.

Eine Bestrahlung erfolgte in 9 von 13 (70%) der Fälle, eine Chemotherapie ebenfalls in 70% der Fälle. In 6 von 9 Fällen (=67%) nachweisbares Ansprechen auf die Chemotherapie.

Verstorben sind 8 von 13 (=62%) aller Patienten in Tumorstadium III, überleben noch unter 2 Jahren 2 von 13 (=15%) Patienten und 3 von 13 Patienten (=23%) überleben über 2 Jahre.

4. Tumorstadium IV (n=21)

52% aller abdominal gelegenen Tumoren wurden erst im Stadium IV diagnostiziert.

Eine makroskopische Totalresektion war in 9 von 21 (=43%) der Fälle möglich. Nur einmal erfolgte eine "second look" Operation, bei der eine makroskopische Totalresektion möglich war.

Bei 7 der 21 Patienten erfolgte wegen des schlechten Zustandes und generalisierten Befalles keine Operation, alle 7 verstarben.

Die Katecholaminmetaboliten waren im Stadium IV in 75% (12 von 16 Kindern) der untersuchten Fälle erhöht und gingen nach der Operation nur bei 42% (5 von 12 Kindern) auf Normalwerte zurück.

Eine Chemotherapie erfolgte in 95% (20 von 21 Patienten) der Fälle, eine Bestrahlung nur in 9 von 21 (=43%) der Fälle.

17 von 21 Patienten (=81%) verstarben, 3 von 21 Patienten (=14%) überleben noch unter 2 Jahren und 1 Patient von 21 (=5%) überlebt über 2 Jahre.

5. Tumorstadium IV_G (n=5)

Nur bei 3 von 5 Fällen wurde operativ behandelt, dabei einmal nur Teilresektion, zweimal nur Probeexzision, da

Tumor inoperabel und zweimal keine Operation.

Die Katecholaminmetaboliten waren in 2 von 3 (=67%) untersuchten Fällen erhöht und normalisierten sich auch ohne Operation.

Eine Chemo- und Radiotherapie erfolgte in 2 von 5 (=40%) der Fälle. (Zweimal verfrühter Abbruch wegen Blutungsneigung und Transaminasenanstieg)

40%, d.h. 2 von 5 Patienten verstarben,
60%, d.h. 3 von 5 Patienten überleben länger als
2 Jahre, trotz submaximaler Therapie, dies beweist,
die hohe Spontanremission in diesem Stadium.

IV. Diskussion

Bewertung der Ganglioneurome und ihre Bedeutung für die Prognose des Neuroblastoms:

Das Ganglioneurom wird wesentlich seltener angetroffen als das Neuroblastom, nach KOOP und HAMILTON (1965) in einem Verhältnis von 1:6 zum Neuroblastom, ähnlich bei HOFMANN (1969). BACHMANN (1972) vermutet, daß viele Ganglioneurome dem Nachweis entgehen, was ihre Seltenheit erklären würde.

Für die Lokalisation fand BECKWITH (1968) eine deutliche Beziehung zur Histologie mit gehäuftem Auftreten der undifferenzierten Tumoren in der Nebenniere. Nach den meisten Autoren (STOUT, zit. n. KAUFMANN, 1961; STOWENS, 1957; HOFMANN, 1969; KOPP, 1969; CLATWORTHY, 1970) treten die Ganglioneurome wie auch bei unseren 3 Patienten besonders im Mediastinum bzw. extraadrenal (KUNDERT, 1971) auf, während sie in den Nebennieren sehr selten sind (KOPP, 1969). Die Ganglioneurome haben nach allen Autoren einen viel späteren Altersgipfel als die Neuroblastome. Nach GRIMSEHL (1968) ist das Alter von 4 - 14 Jahren bevorzugt, nach CLATWORTHY (1970) beträgt das mittlere Erkrankungsalter 8 Jahre, nach GROB (1957) treten 70% aller Ganglioneurome bis zum 10. Lebensjahr auf. Auch bei unseren 3 Ganglioneurompatienten liegt das mittlere Alter der Diagnosestellung bei 6 4/12 Jahre, stets als Zufallsdiagnose bei einer Röntgenuntersuchung.

Nach WEBER (1949) entstehen Ganglioneurome wahrscheinlich wie Neuroblastome schon embryonal, werden aber wegen ihres extrem langsamen Wachstums erst viel später als Neuroblastome, meist erst in einem Alter, in dem routinemäßig Thoraxaufnahmen aus anderen Gründen

(Schulalter) gemacht werden, entdeckt. Dies stimmt mit unseren Erfahrungen überein.

GREENFIELD (1965) und WILLIS (1967) sind der Meinung, daß alle Ganglioneurome durch sekundäre Ausreifung aus einem Neuroblastom hervorgehen, da reife Nervenzellen ihre Teilungsfähigkeit verloren haben sollen. Für diese Überlegung sprechen die wiederholt beobachtete spontane Ausreifung eines unreifzelligen Tumors (FOX 1959; GROSS 1959; DARGEON 1960; DRUKKER 1965; EVERSON und COLE 1966) sowie besonders die Befunde von BECKWITH und PERRIN (1963), nach denen von 40 embryonalen in-situ-Neuroblastomen 39 bis zum 3. Lebensmonat verschwinden oder teilweise ausreifen. Auf regressive Vorgänge im Tumor deuten Verkalkungen hin (GRIFFIN 1969; BACHMANN 1972).

Überlegungen von WILKERSON u.a. (1967) bestätigen die Theorie der sekundären Ausreifung in der Genese der Ganglioneurome und erklären gleichzeitig deren bevorzugte extraadrenale Lage: Da die extraadrenalen, paravertebralen Sympathicuszellen ihrem embryonalen Ursprungsort näher liegen als die in die Nebennieren eingewanderten, unterliegen sie entsprechend stärker den differenzierenden Einflüssen von Seiten embryonaler Induktoren und haben somit die größere Chance auszureifen.

Die Überlegungen beweisen die Sonderstellung der Ganglioneurome gegenüber Neuroblastomen, da eine Remalignisierung einmal ausgereifter Nervenzellen unwahrscheinlich ist. In der Praxis muß jedoch davon ausgegangen werden, daß unreife Bezirke in einem als Ganglioneurom imponierenden Tumor histologisch nie mit Sicherheit auszuschließen sind, die zum Ausgangs-

punkt eines Rezidivs werden können. So läßt sich die ausnahmslos gute Prognose der Ganglioneurome mit der völligen histologischen Ausreifung des Tumors erklären.

Bewertung des Neuroblastoms

Die vorliegenden Ergebnisse unterscheiden sich nur wenig von den Zahlen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (BERTHOLD, NBL 82). Erschüttert muß man feststellen, daß es auch durch eine differenziertere Therapie in den vergangenen zwanzig Jahren weder gelungen ist, die Überlebensraten beim Neuroblastom entscheidend zu verbessern, noch die Anzahl der Spätschäden zu senken. BACHMANN verzeichnete 1962 25,1% Zwei-Jahres-Überlebende, KOOP 1971 34%, wir selbst 1977 38%. Die jetzigen Ergebnisse zeigen, daß die 30%-Grenze kaum zu überwinden ist. Auch die Anzahl der Spätschäden hat sich gegenüber früheren Untersuchungen (HOLSCHNEIDER et al. 1977) nicht verbessert. Es stieg allerdings die mittlere Überlebenszeit von zwei Monaten 1970 auf jetzt 12 Monate.

In größeren Studien erweisen sich folgende Gegebenheiten als prognostisch bedeutsam:

1. Das Lebensalter bei Diagnosestellung und Therapiebeginn (BERTHOLD, NBL 79, EVANS 1980, TAMINELLI 1970).

Am günstigsten ist das Säuglingsalter. Hier findet sich auch die größte Spontanremissionsrate, die Zweijahresheilung lag hier bei 70% (SUTOW 1970). Die Prognose verschlechtert sich wesentlich nach dem zweiten Lebensjahr.

Auch unsere Ergebnisse bestätigen mit einer Zweijahres-Überlebensquote von 63% bei Diagnosestellung im 1. Lebensjahr und einem Absinken der Überlebensrate auf 20% bei Diagnosestellung nach dem 2. Lebensjahr diesen prognostischen Faktor.

2. Die Lokalisation des Primärtumors

Eine thorakale Tumorlokalisation gilt prognostisch als wesentlich günstiger als eine abdominelle, besonders retroperitoneale Tumorlokalisation (CARACHI 1983; EVANS 1980; YOUNG, 1983).

Bei unserem Patientengut befanden sich 32 (54%) aller Primärtumoren im Abdomen, davon 28% im Stadium III, 50% im disseminierten Stadium IV. Nur 6 von 32 (19%) unserer Patienten überlebten länger als 2 Jahre. Von den mediastinalen Neuroblastomen wurden 9 von 13 im Stadium I oder II diagnostiziert, die Zweijahres-Überlebensrate bei 8 von 13 Kindern (62%) liegt ungleich höher und bestätigt ebenfalls die Bedeutung des Tumorsitzes für die Prognose des Patienten.

3. Zunehmende histologische Differenzierung

Erwartungsgemäß kommt der histologisch differenzierteste Typ (Mischbild aus reifen Ganglienzellen und undifferenzierten Zellen (Grading nach Hughes I) beim metastasierten Neuroblastom Stadium IV am seltensten vor, während hier meist der undifferenzierte Grad III vorgefunden wird (BERTHOLD, NBL 79).

Auch in unserem Patientengut konnte diese prognostische Gegebenheit erhärtet werden.

4. Regionale Lymphknotenbeteiligung (NINANE 1982; HAYES 1983)

Die Prognose verschlechtert sich auch bei lokalisierten Tumorstadien II und III, wenn bei Therapiebeginn regionale Lymphknoten befallen sind.

(In unseren Untersuchungen wurde nicht speziell auf diesen Faktor eingegangen.)

5. Katecholaminmuster

Nach der Neuroblastomstudie (NBL 1979, BERTHOLD) werden bei über 90% aller an Neuroblastom erkrankten Kinder Vanillinmandelsäure (VMS) und Homovanillinmandelsäure (HMS) vermehrt ausgeschieden. Ein Index $VMS/HVS \hat{=} 1,5$ wird als prognostisch günstig angesehen (suffiziente Ausbildung der Dopamin- β -Hydroxylase) (MAURUS et al. 1979, SIEGEL et al. 1980).

Wir konnten bei unseren Patienten solche Ergebnisse nicht erzielen, nur in 60% der untersuchten Fälle waren die Katecholamine erhöht. Dafür normalisierten sich die Werte bei allen Patienten im Stadium I und II postoperativ, während sie sich im Stadium III nur in 71% der Fälle und im Stadium IV nur in 42% der Fälle normalisierten.

6. Tumorstadium bei Diagnosestellung

Nach der Neuroblastomstudie NBL 79 (Therapieprotokoll: BERTHOLD et al. 1981) überleben im Stadium I und II über 90%, EVANS et al. (1976) erzielten nur 80% Zweijahresremission. Im Stadium III konnten zwei Drittel der Patienten geheilt werden, das Ergebnis des metastasierten Stadium IV konnte auch in dieser Studie die seit 30 Jahren nahezu unveränderte Überlebensrate von 10% nicht verbessern.

Im Stadium IV muß nach neuen Erkenntnissen zwischen Säuglingen und Kindern über einem Jahr unterschieden werden, da hier der prognostisch günstige Faktor der frühen Diagnosestellung die Heilungstendenzen wesentlich verbessert. So befinden sich 61% der Kinder, bei denen die Diagnose im 1. Lebensjahr gestellt wurde in rezidivfreier Remission, bei späterer Diagnosestellung nur noch 13%.

Unsere Beobachtungen erzielten noch schlechtere Ergebnisse: Während in den Stadien I und II alle Kinder überlebten, betrug die Zweijahresremission im Stadium III nur noch 27% (3 von 11 Patienten) und sank im disseminierten Stadium IV auf 6% ab.

Somit stellt das ungünstige Stadium IV mit Fernmetastasen therapeutisch nach wie vor das Hauptproblem beim Neuroblastom dar.

Eine Sonderstellung nimmt nach wie vor das von D'Angio et al. 1971 erstmals retrospektiv herausgefundene Stadium IV_S mit seiner unerwartet guten Prognose ein. Diesem Stadium sind Säuglinge mit kleinem, oft nicht nachweisbarem Primärtumor zuzuordnen, die oft schon massive Metastasen in Leber, Haut und Knochenmark aufweisen.

Die Tumorzellen verschwinden nach einigen Jahren völlig bei oft unzureichenden therapeutischen Maßnahmen. Die Diagnosestellung dieses Stadiums IV_S ist nach einer retrospektiven Studie von EVANS et al. (1980) sehr unsicher. Er konnte unter 207 Patienten nur 17 mit nachgewiesenem Stadium IV_S finden.

In unserem Krankengut fanden wir 5 Patienten mit Stadium IV_S. Alle wurden nur submaximal therapiert. Die Überlebensquote betrug dabei 60% (3 von 5) und deckt sich weitgehend mit Literaturangaben.

Therapeutische Möglichkeiten beim Neuroblastom

1. Chemotherapie

Die Kombinationschemotherapie gewinnt in der Behandlung der fortgeschrittenen Neuroblastomstadien mehr und mehr an Bedeutung. So konnte in der Neuroblastomstudie NBL 79 mit einer Cytostatikakombination bestehend aus Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin und DaCarbacin (ACVD) in Blöcken über 22 Wochen gegeben bei Kindern im Stadium III und IV (nicht Säuglingen) in 37% der Stadium-IV-Patienten eine Vollremission und 60% eine Teilremission erzielt werden. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 19 Monaten. Wir erzielten eine mittlere Überlebenszeit von 12 Monaten (1970 nur 2 Monate).

Die Überlebensrate im Stadium IV konnte jedoch auch in dieser Studie nicht wesentlich verbessert werden und betrug nach 30 Monaten 31%.

Auch der Einsatz von Interferon blieb erfolglos. In einer neuen Neuroblastomstudie (NBL 1982) wird gegenwärtig versucht, die bisher angewandte und sich als wirksam erwiesene Chemotherapie durch Einsatz neuerer Substanzen zu optimieren. Besondere Bedeutung gewinnt dabei das Erzielen einer Tumorschrumpfung zur Ermöglichung einer vollständigen Resektion unter Ausschöpfung aller operativer Möglichkeiten besonders bei "second look" Operationen. Die Chemotherapie könnte somit maßgebliche Verbesserungen gerade im Stadium III mit meist primär unresezierbarem Tumor herbeiführen.

Da in unserem Patientenkollektiv noch keine einheitliche Chemotherapie erfolgte, können keine speziellen Vergleiche angestellt werden.

2. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird von Einzelfällen und Palliativ-Bestrahlung abgesehen, zukünftig in der Behandlung des Neuroblastoms an Bedeutung verlieren. D'ANGIO (1982) konnte keine Überlegenheit der Strahlentherapie zur Chemotherapie nachweisen. Eine Verkleinerung des primär unresezierbaren Tumors wird durch gezielte Chemotherapie schneller und besser erreicht (NBL 1979). Ebenso wird durch gleichzeitige Radiotherapie ein zeitgerechtes Durchführen der Cytostatikablocke verzögert oder oft sogar verhindert. In unserem Patientenkollektiv wurde die Radiotherapie in 54% aller Fälle eingesetzt. im Stadium III in 70% aller Fälle. Doch lassen sich keine sicheren Angaben über die Wirksamkeit dieser Therapie in unserem Patientengut machen.

3. Operatives Vorgehen

Größte Bedeutung in der Therapie des Neuroblastoms kommt nach wie vor der Operation zu. Von 10 Patienten, bei denen keine Operation sondern nur eine Probeexzision vorgenommen wurde, da bei drei Patienten der Primärtumor nicht lokalisierbar war und bei sieben Patienten bereits generalisierte Metastasen bei Diagnosestellung vorlagen, überlebte keiner (Tabelle 25). Lediglich im Stadium IV_S mit Spontanremissionstendenzen zeigten drei von fünf Patienten eine Spontanremission des Tumors und dies, obwohl zwei nur submaximal therapiert worden waren, ein Patient weder eine Cytostatica- noch eine Radiotherapie oder eine Operation erhalten hatte.

Auch die "second look" Operation bringt keine entscheidende Verbesserung. Bei sechs Patienten, bei denen eine "second look" Operation nach vorheriger

ausschließlicher Probeexzision mit folgender Radio- und Chemotherapie vorgenommen wurde, verstarben trotz makroskopischer Totalresektion des Tumors vier der sechs Kinder. Nur ein Kind, das einen schweren Narkosezwischenfall bei der Operation erlitt, lebt geistig behindert mehr als 15 Jahre. (Tabelle 26) Die genaue Analyse der Patienten mit "second look" Operation und der Vergleich der Operationsdauer und der Operationsfolgen bei diesen Kindern mit den Patienten, bei denen bei der Primäroperation in oft stundenlanger Präparation die Niere entfernt wurde, ergab keinen wesentlichen Unterschied. Auch der Vergleich eines kleinen Patientenkollektivs, bei dem bei der Primäroperation die Niere reseziert wurde, gegenüber einem Kollektiv, bei dem mit einer wesentlich längeren Operation die Niere erhalten wurde, brachte keine Unterschiede hinsichtlich der Prognose.

Tabelle 25: Prognose bei Neuroblastompatienten ohne Operation oder Probeexzision (N=13)

10 Pat. Stadium IV	3 Pat. Primärtumor nicht lokalisierbar.
alle 10 Pat. verstorben	7 Pat. generalisierte Metastasierung bei Diagnosestellung.
3 Pat. Stadium IV _s (Lebermetastasen)	2 Pat. nur submaximal therapiert
3 Pat. zeigten Spontanremission mit Überlebenszeiten über 2 Jahre	1 Pat. weder Cytostatika- noch Radiotherapie

Ohne Therapie bei Stadium IV Überlebenswahrscheinlichkeit gleich Null (100% + ohne Operation)

Bei Stadium IV_s zeigen sich dagegen hohe Spontanremissionsquoten, in unserem Krankengut 3 von 5 (=60%)

Tabelle 26: "second look" Operationen bei 6 Patienten mit abdominellem Neuroblastom

<u>Lokalisation:</u>	5 Pat. Abdomen Stad. IV 1 Pat. Abdomen und Mediastinum Stad. IV
<u>Operation:</u>	5 x Totaloperation 1 x Teilresektion
<u>Ergebnis:</u>	Verstorben trotz "second look" Op. 4 Pat. 4/6 (=67%) Leben unter 2 Jahre 1 Pat. (Beob. erst 7 Mon.) Leben über 2 Jahre 1 Pat. (über 15 Jahre)

Dabei ist 5 x eine makroskopische Totalresektion des durch Cytostatika und Radiotherapie wesentlich verkleinerten Tumorstes möglich. (Op.-Dauer meist 6h), in einem Fall jedoch nur Teilresektion (Darmschlinge zieht durch Tumor).

Die Indikation zum primären chirurgischen Eingriff sollte im Hinblick auf die Prognose jedoch restriktiver gestellt werden und ist die Domäne der lokalisierten Stadien I und II. Ist die Diagnose auch ohne Probeexzision gesichert (Knochenmarkspunktion, erhöhte Katecholaminmetabolitenausscheidung) und läßt die nicht invasive Diagnostik (Sonographie, IVP, eventuell CT) einen primär nicht resezierbaren Tumor vermuten, sollte eine cytostatische Tumorverkleinerung und verzögerte Erstoperation angestrebt werden.

Spätschäden

Die schlechte Prognose des Neuroblastoms erfordert extreme therapeutische Maßnahmen, doch erscheint es im Hinblick auf die gewonnenen prognostischen Faktoren, wie Alter bei Diagnosestellung, Lokalisation, Differenzierungsgrad und Tumorstadium, doch gerechtfertigt, ein weniger radikales therapeutisches Vorgehen zu wählen.

Gerade in unserem Patientengut wurde, da solche Beobachtungen noch nicht zur Verfügung standen, oft übertherapiert. So wurden Kinder mit Stadium I, II oder IV_S und sogar Ganglioneurompatienten bestrahlt und chemotherapiert trotz erfolgreicher Operation.

In unserem Patientenkollektiv hatten 13 von 21 (=63%) Spätschäden, in früheren Untersuchungen von HOLSCHNEIDER (1977) sogar 72,5%.

Dabei überwiegen die Schäden am Skelettsystem mit 40% vor Schäden am peripheren Nervensystem mit 33% und am zentralen Nervensystem mit 15%. Auffällig waren auch statomotorische Retardierung, Intelligenzdefekte sowie in 3 Fällen eine myoklonische Enzephalopathie.

Schäden am Skelettsystem

Mit Ausnahme der meist durch intraspinalen Tumorsitz bedingten Querschnittssyndrome sind gerade die Haltungsschäden wie Skoliose, Beckenschiefstand und Thoraxdeformitäten auf die aggressive Radiotherapie bzw. als Operationsfolge nach Rippenresektionen zurückzuführen.

Schäden am peripheren Nervensystem

Betrachtet man die Schäden am peripheren und vegetativen Nervensystem wie z.B. das Horner-Syndrom (4 Patienten, nicht wesentlich reversibel), Peroneuslähmung, Störung der Schweiß- und Wärmeregulation

(4 Patienten), Recurrens, Facialisparese und Erb'sche Lähmung, so sind nahezu alle Schäden zumindest teilweise Folge der Operation bzw. der Radiotherapie.

Schäden am zentralen Nervensystem

Diese Spätschäden nehmen eine Sonderstellung ein, da ihre Ursache nicht eindeutig geklärt werden kann. Besondere Bedeutung erlangen 3 Kinder mit myklonischer Encephalopathie. Auf einen dieser Fälle haben bereits FORSTER und WEINMANN (1971), auf einen anderen LIPINSKI und Mitarbeiter (1975) hingewiesen. Dieses Myoclonus-Opsoclonus-Encephalopathie-Syndrom kann nicht als Spätfolge des Neuroblastoms gedeutet werden, sondern nach Untersuchungen von LIPINSKI et al. (1975) liegt bei einer Häufigkeit von 56,6% bei dieser Symptomatik ein Neuroblastom vor und muß als paraneoplastisches Syndrom gewertet werden. Noch Jahre nach Therapiebeginn litten die Patienten an klonischen Krampfanfällen, Opsoklonien, Ataxien und mentaler Retardierung. Auch die geistige und statomotorische Behinderung, die bei 3 unserer Patienten gleichzeitig mit dem Auftreten der Neuroblastomerkrankung in Erscheinung trat, muß nach SENELICK (1973) als paraneoplastisches Syndrom gedeutet werden. Er konnte beim Neuroblastom in 82% der Fälle neurologische Spätschäden feststellen, davon 63,5% statomotorische Störungen und 36,4% Intelligenzschäden.

Sonstige Schäden

Spätfolgen wie Stimmbandschädigung, chronische Nephritis, stumme linke Niere, hämorrhagische Cystitis, Leberfibrose müssen als therapeutisch bedingte Folgezustände gedeutet werden.

Es ist selbstverständlich, daß ein Großteil der beschriebenen Spätschäden bei der Therapie dieses Malignoms in Kauf genommen werden muß, aber es ist ein Anliegen dieser Arbeit, die bei diesem Tumor besonderen prognostischen Gegebenheiten zu berücksichtigen und die Therapieform entsprechend zu modifizieren.

So fordert gerade dieser Tumor ein Höchstmaß an therapeutischer Sicherheit, die wiederum nur durch die rasche und frühestmögliche Diagnosestellung gewährleistet werden kann. Wir fordern in diesem Zusammenhang erneut die abdominelle Sonographie in die Vorsorgeuntersuchung des Säuglings- und Kleinkindalters miteinzubeziehen. Eine Bestimmung der Katecholaminmetaboliten, zumindest als Screening-Test erscheint uns ebenfalls angebracht.

Damit stellt sich die Frage, was kann zur Verbesserung der Prognose des Neuroblastoms getan werden. Unserer Meinung nach ergeben sich hierfür nur zwei Möglichkeiten:

1. Es müssen experimentelle Bemühungen intensiviert werden, die Tumordifferenzierung über den Einsatz von Substanzen zu induzieren, bzw. die Spontanregression undifferenzierter Neuroblastomzellen zu erzielen (GROTTE 1982). Ähnliche Versuche wurden allerdings schon von BILL (1968) ohne ausreichenden Erfolg durchgeführt.

Am besten untersucht ist das Modell, das eine erhöhte Phosphodiesterase-Aktivität in mutierten, malignen Zellen postuliert (PRASAD 1980; CHO CHUNG 1980). Danach führt die erhöhte Phosphodiesterase-Aktivität in Neuroblastomzellen zu einem Abbau des c-AMP, wodurch der Zelle einer der wichtigsten

Faktoren für die Regelung verschiedener differenzierter Funktionen fehlt. In Versuchen lag der c-AMP-Spiegel im ausgereiften Ganglioneurom und in sympathischen Nervenzellen 8x höher als in Neuroblastomzellen. Die Anhebung des c-AMP-Spiegels in vitro durch Phosphodiesterase-Hemmer wie Papaverin und Prostaglandin E 1 (PRASAD 1980) führte zur Ausbildung reifer Ganglienzellen. Kleinere klinische Studien von HELSON (1975) und WRIEDT-ELFANG belegen nicht nur eine Tumorregression sondern auch eine Ausdifferenzierung von Neuroblastomen. In einer Studie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie GPO-NB 79/82 wird der Einfluß des Papaverins als Phosphodiesterase-Hemmer erstmals in einer kontrollierten Studie dokumentiert werden.

Ebenso wird in dieser Studie die Verlässlichkeit von LDH und Ferritin als Parameter für die Tumoraktivität kontrolliert.

2. Da die Neuroblastome im ersten Lebensjahr wesentlich häufiger vorkommen als angenommen wird, die Spontanremissionsrate in diesem Lebensabschnitt besonders hoch ist und hier die Abdominaltumoren mit 54% besonders häufig vorkommen, ihre Überlebensrate jedoch mit nur 19% besonders ungünstig ist und da es zudem erstmals gelungen ist, ein Neuroblastom bereits in utero durch Ultraschall zu diagnostizieren (HOFMANN, 1983), sollten alle Anstrengungen unternommen werden, die abdominelle Ultraschalluntersuchung in die Routine-Vorsorge-Untersuchungen der ersten Lebensjahre mitaufzunehmen. Nur durch den routinemäßigen Einsatz dieses nicht-invasiven, jedoch sehr differenzierten Untersuchungsverfahrens kann die Frühdiagnose des Neuroblastoms intensiviert und damit die Prognose verbessert werden.

Tabelle 27: Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Tumorlokalisation im Abdomen

Zeitpunkt der Diagnosestellung	Anzahl	
1. Lebensjahr	11/32 = 34%	
2. Lebensjahr	3/32 = 9%	
3. Lebensjahr	4/32 = 13%	
4. Lebensjahr	8/32 = 25%	
5. Lebensjahr und älter	6/32 = 19%	
Gesamtzahl	n = 32	

Bei 32 Patienten mit Tumorlokalisation im Abdomen wurde die Diagnose bei 43% (14/32) innerhalb der ersten beiden Lebensjahre gestellt. Bei 81% aller Patienten (26/32) wurde die Diagnose bis zum 4. Lebensjahr gestellt. Daraus folgern wir, daß bei einer gezielten Suche nach diesem Tumor, besonders mit der nichtinvasiven Methode des Ultraschalls, die bisher noch nicht zur Routinediagnostik gehört, eine frühere Diagnose gerade der abdominellen Neuroblastome möglich wäre.

Es ist nicht verwunderlich, daß bisher kaum Fälle eines intrauterinen Neuroblastom- oder Wilms-Tumors diagnostiziert wurden. BECKWITH hat seinerzeit bei der Beschreibung des Neuroblastoms in situ nur Neuroblastomzellen, welche diaplazentar auf das Kind übertragen werden können, gefunden. Es ist daher zu erwarten, daß diese Zellen erst post partum zu wachsen beginnen. Dieses Wachstum kann, wie wir wissen, auch zu einem späteren Zeitpunkt erst beginnen, so daß eine Ultraschalluntersuchung im ersten Lebensjahr nicht alle Neuroblastomfälle aufzudecken vermag. So wäre es dringend anzustreben, die abdominelle Sonographie in die Vorsorgeuntersuchungen des Säuglings-und Kindesalters miteinzubeziehen. Die meisten unserer Patienten mit abdomineller Lokalisation des Tumors hatten bei Diagnosestellung bereits palpable Tumoren, derb, oft faust- bis kindskopfgroß mit infiltrierendem Wachstum. Doch gerade diese Eigenschaften des Neuroblastoms ermöglichen eine frühzeitige Erkennung der soliden Raumforderung mit Hilfe der Ultraschalltechnik.

V. Zusammenfassung

Wir berichten über 62 Fälle neurogener Tumoren, das heißt 3 Ganglioneurome und 59 Neuroblastome, die in der Münchener Universitäts-Kinderklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital in der Zeit von 1950 - 1982 behandelt wurden. An diesem Krankengut wird die Geschlechtsverteilung, die Allgemeinsymptomatik, die Diagnosestellung, die Altersverteilung bei Diagnosestellung besonders in Bezug auf Tumorlokalisation, Stadium und die Stoffwechselaktivität des Tumors demonstriert. Therapie, Prognose und die Verteilung der Spätschäden bei Langzeitremission wurden mitberücksichtigt.

1. Die Ganglioneurome nahmen eine Sonderstellung in biologischer und prognostischer Hinsicht ein.

In allen drei Fällen handelte es sich um Zufallsbefunde bei Röntgen-Thoraxuntersuchungen mit Tumorlokalisation im Mediastinum. Alle drei Patienten zeigen Langzeitremissionen, weisen jedoch Spätschäden am Skelettsystem auf.

2. Die Neuroblastome

Die Geschlechtsverteilung war mit 30 männlichen und 29 weiblichen Patienten nahezu gleichmäßig. Die Altersverteilung bei Diagnosestellung war stark gegen die ersten beiden Lebensjahre verschoben, bei 43% unserer Patienten erfolgte die Diagnosestellung in den ersten beiden Lebensjahren. Dabei zeigte sich, daß die Überlebensrate bei früher Diagnosestellung im 1.-2. Lebensjahr mit 63% ungleich höher ist als zu einem späteren Zeitpunkt mit nur noch 20% Überlebenden.

Von großer Bedeutung ist das Tumorstadium bei Diagnosestellung. Während in unserem Krankengut in den Stadien I und II alle Patienten überlebten, verstarben im Stadium III bereits 73% und im Stadium IV 94%.

Einen wesentlichen prognostischen Faktor stellt auch die Tumorlokalisation dar. Bei 32 = 54% unserer Patienten war der Primärtumor im Abdomen lokalisiert. Bei 28% lag ein Stadium III, bei 50% schon ein Stadium IV bei Diagnosestellung vor, nur 19% dieser Patienten überlebten länger als 2 Jahre. Bei extraabdominalem Tumorsitz, z.B. im Mediastinum wurden 82% der Primärtumoren dagegen schon im Stadium I und II diagnostiziert. Die Überlebensrate lag mit 63% ungleich höher.

So gewinnen das Alter bei Diagnosestellung, das Tumorstadium sowie die Tumorlokalisation als prognostische Größen an Bedeutung.

Auch in dieser Arbeit konnte die Zweijahres-Überlebensrate nur wenig über die 30%-Grenze anderer Studien verbessert werden. Nur 21 der 59 Patienten (36%) überlebten länger als zwei Jahre, nur 17 (29%) mehr als fünf, nur 12 (20%) mehr als zehn Jahre. Zu diesen ungünstigen Ergebnissen kommt ein hoher Prozentsatz von Spätschäden hinzu. Nur acht der 21 mehr als zwei Jahre überlebenden Patienten zeigten keine Spätschäden, 13 der 21 (62%) hingegen zum Teil schwere Schäden an Skelettsystem, zentralem und peripherem Nervensystem sowie sonstiger Art. Aufgrund dieser erschütternden Bilanz wird von den Verfassern eindringlich gefordert, die Ultra-

schalldiagnostik in die Routine-Vorsorgeuntersuchungen des frühen Säuglings- und Kindesalters mitaufzunehmen. Spätestens bei der zweiten oder dritten Vorsorgeuntersuchung sollte eine abdominelle Sonographie durch einen routinierten Pädia-ter oder Spezialisten durchgeführt werden.

VI. Anhang

Fallberichte

1. Ganglioneurome	S. 61 - 63
2. Neuroblastome	
a) Überlebende Kinder	S. 64 - 118
b) Verstorbene Kinder	S. 119 - 167

G A N G L I O N E U R O M E

Frank A., geb. 02.02.60, fast 6 Jahre alt,

Diagnose: Februar 1966

Stadium II

Zufallsbefund eines Mediastinaltumors im Verlauf einer Operation wegen SigmatorSION.

Röntgen: Auf Thoraxübersicht ein Rundschatten von 9 cm Durchmesser mit Kalkeinlagerungen.

Operation am 14.02.66: Subtotale Tumorresektion mit teilweiser Resektion von 2 Rippen; Fortsätze in den 4. ICR verbleiben.

Lokalisation: Rechtes hinteres Mediastinum in Höhe des 4. ICR, faustgroßer derber Tumor, breitbasig auf Thoraxhinterwand festsitzend, feste Beziehungen zu Brustwirbeln und deren Querfortsätzen. Keine Metastasen.

Histologie: (Schnellschnitt) Ganglioneurom, keine weitere Therapie.

Verlauf: Remission seit 6 (4/12) Jahren

Nachuntersuchung am 13.07.71: Röntgen-Kontrollen unauffällig, Schweiß- und Wärmeabgabe streng auf nicht operierte Seite beschränkt. Wegen der Rippenresektion in orthopädischer Behandlung.

Nachuntersuchung am 04.10.82: Volle Gesundheit, altersgemäße Entwicklung. Kein Rezidivverdacht.

Langzeitremission über 16 Jahre.

Stella A., geb. 29.08.1963, 5 (3/12) Jahre alt,
Diagnose: Dezember 1968
Stadium I

Seit 4 Wochen persistierender Husten und Angina, subfebrile Temperaturen. Zufallsbefund im Röntgen: Auf Thoraxaufnahme (wegen Bronchitis) Mediastinaltumor mit Verkalkungen, 6. Brustwirbel links seitlich destruiert und nach rechts verschoben. Bei Aufnahme leichte Skoliose der Brustwirbelsäule. VMS 0,6 mg, Adr. 16,9 µg.

Operation am 20.12.1968: Totale Tumorresektion
Lokalisation: Rechts im dorsalen Mediastinum in Höhe des 5. bis 7. ICR, feste Beziehungen zur 5. bis 7. Rippe, 2,5 x 6 x 6 cm großer, derber Tumor, breitbasig aufsitzend, mit Zapfen in den 5. ICR reichend. Keine Metastasen.

Histologie: Ganglioneurom

Bestrahlung: Praeoperativ 2100 rad in 3 Tagen, postoperativ 2250 rad in einem Monat.

Verlauf: Vollremission seit 3 (6/12) Jahren.

Nachuntersuchung am 16.07.1971: Röntgen-Kontrollen unauffällig. Starke rechtskonvexe Skoliose in Höhe des 6. Brustwirbels.

Nachuntersuchung am 04.10.1982: Noch leichte rechtskonvexe Skoliose, sonst völlig unauffällig, normale körperliche Entwicklung, kein Rezidivverdacht.

Langzeitremission jetzt fast 14 Jahre.

Andreas S., geb. 26.07.1966, 7 (10/12) Jahre alt,

Diagnose: Mai 1974

Stadium II

Seit 1 Monat Fieberschübe, rezidivierende Bronchitiden, vom Röntgenologen wurde Lungen-Tbc diagnostiziert! Bei Röntgenkontrolle mit Ösophagusbreischluck Diagnose eines soliden Mediastinaltumors als Zufallsbefund. Im Sonogramm Erhärtung der Diagnose. Der Knochenmarksbefund sowie die Laboruntersuchungen waren bis auf eine Cystathioninausscheidung von 75,83 $\mu\text{mol}/24 \text{ Std.}$ unauffällig.

Operation am 16.05.1974: Thorakotomie, makroskopisch Totalresektion des mannsfaustgroßen, soliden Tumors mit Resektion der 6. linken Rippe.

Lokalisation: Ca. 10 x 10 cm großer im dorsalen Mediastinum gelegener Tumor, sitzt fest auf der Basis der 6. linken Rippe, reicht bis zu den Querfortsätzen der 5. und 7. Rippe und ist fest mit der Aorta verbunden.

Histologie: Ausdifferenziertes Ganglioneurom, keine unreifen Zellen nachweisbar.

Therapie: Wegen der guten Prognose der Ganglioneurome weder Cytostatica noch Bestrahlung.

Verlauf: Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Normalisierung der Cystathioninausscheidung auf 19,93 μmol schon 10 Tage nach Operation.

Nachuntersuchung im April 1982: Normal entwickelter, kräftiger junger Mann in gutem AZ und EZ, reizlose Operationsnarbe, keine pathologischen Auskultations- und Tastbefunde. Laborwerte o.B. Röntgen Thorax: Engerstellung der linken Brustkorbhälfte als Operationsfolge nach Resektion der 6. Rippe links. Anhalt für Pleuraschwarte links.

Die Neigung des Patienten zu rezidivierenden Bronchitiden kann als Operationsfolge gedeutet werden.

Langzeitremission über 8 Jahre.

NEUROBLASTOME

Ayten B., geb. 18.08.71, 4 (7/12) Jahre alt,

Diagnose: März 1976

Stadium II/ H II

Seit einigen Monaten häufig Bauchschmerzen, Gewichtsabnahme, vermehrte Schweißneigung, zuletzt zunehmender Bauchumfang.

Bei Aufnahme tastbarer, derber, nicht verschieblicher Tumor im linken Oberbauch.

Im IVP: Verdrängung der linken Niere nach caudal lateral; Röntgen Skelett sowie Knochenmarkspunktion unauffällig.

Labor: Leuko 14300, HB 9,6, HKT 27,7. BKS 81/111, Cystathionin 33,2 $\mu\text{mol}/24 \text{ Std.}$, VMS 21,5 mg/g Kreat.

Operation am 31.03.1976: Totalexstirpation mit Nephrektomie links (Dauer 5 1/2 Std.)

Lokalisation: Ca. 800 g schwerer, glatter, harter Tumor, der der Wirbelsäule fest aufsitzt. Innige Beziehung zu den arteriellen Gefäßen von der Iliacalgabel bis zum Tripushallerisowie zum Zwerchfell. Feste Verwachsung mit linker Niere, die nach Freipräparation des Tumors mit entfernt werden muß sowie mit 2 LK, die ebenfalls reseziert werden.

Histologie: Teilweise differenziertes Neuroblastom mit Infiltration der Fettkapsel und des Hilusgewebes der linken Niere sowie der Lymphknoten, histologisches Grading nach Hughes II.

Therapie: Bestrahlung vom 12.4.-18.5.76 mit 3450 rad Gesamtdosis (Co-60 Gamma-Strahler)

Cytostatische Therapie ab 6.4. mit VCR 1,2 mg und Endoxan 200 mg wöchentlich in 6 Schüben. Dann VCR 1,5 mg und Endoxan 300 mg alle 14 Tage für 1 Jahr.

Verlauf: Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Laborkontrolle postoperativ: VMS 14,2 mg/g/Kreat. HVS 13,2 mg/g Kreat., Metoxykatecholamine 1,64 mg/g Krea. Cystathionin 14,3 $\mu\text{mol}/24 \text{ St.}$

Krankenhausentlassung am 28.05.1976 in gutem AZ.
Eine weitere medizinische Kontrolle ist wegen unbekanntem Ortswechsel des Patienten nicht mehr möglich.
Beobachtungszeitraum nur 3 Monate.

Petra B., geb. 05.10.1965, 9 Monate alt (44-jährige Mutter)

Diagnose: September 1966

Stadium I/ H I (teilweise zum Ganglioneurom ausdifferenziert).

Seit 3 Monaten zunehmende Vorwölbung im Klitorisbereich. Keine Beschwerden. Bei der Aufnahme in gutem AZ, Klitoris 6 cm lang, 2 cm dick. Nach Ausschluß eines adrenogenitalen Syndroms Operation am 05.10.1966: Totalresektion des Tumors.

Lokalisation: Vulva, hühnereigroße, knotige, abgegrenzte Geschwulst. Keine Metastasen.

Histologie: Differenziertes Neuroblastom (H I) Stadium I, keine weitere Therapie.

Verlauf: Nach 3 (2/12) Jahren Rezidivverdacht an inguinalen Lymphknoten beiderseits. Nach erneuter Aufnahme Diagnose Ganglioneurom aus der Lymphknotenbiopsie.

Röntgen: Lymphangiographisch keine weiteren Metastasen.

Operation am 15.04.70: Ausräumung beider Leisten von Lymphknoten

Histologie: Kein Anhalt für Tumorgewebe!

Chemotherapie mit VCR (6 Wochen 7 mg/Woche). Karyogramm der Mutter und des Partners ohne Abweichungen.

Nachuntersuchung am 21.07.71: Volle Gesundheit, altersgemäße Entwicklung. Röntgen- Kontrollen unauffällig.

Nachuntersuchung am 15.10.1982: Mensis mit 12 1/2 Jahren, normal, keine Beschwerden. Herz und Lungen auskultatorisch unauffällig. Abdomentastbefund o.B.. Reizlose Narben in beiden Leisten, keine tastbar vergrößerten Lymphknoten. Völlig gesundes, normal entwickeltes Mädchen, keine Spätfolgen.

Röntgen Thorax unauffällig.

Langzeitremission 16 Jahre

Caroline B. geb. 27.03.1979, 5 Tage alt,

Diagnose: April 1979

Stadium IV_S/ H III

Bei Geburt (Sectio) fällt gespanntes, aufgetriebenes Abdomen auf mit palpablem Tumor der bis ins kleine Becken reicht sowie Hepatomegalie mit unterer Lebergrenze 10 cm unter dem Rippenbogen.

Labor: Spottest auf Katecholamine stark positiv, VMS 122,5 mg, HMS 99,5 mg, Methoxycatecholamine 70,7 mg, GOT 50 U/l, γ -GT 220 U/l

Cystathionin 70 μ mol/Min.

Röntgen Thorax: Diagnose einer polycyclischen Verdichtung im hinteren oberen linken Mediastinum, die als Primärtumor gedeutet wird.

Leberpunktion: Ausgedehnte Metastasierung undifferenzierter Neuroblastomzellen (Histologie nach Hughes III).

Das Cavogramm ergibt eine Obstruktion der Vena cava durch die Leber bis ins kleine Becken sowie eine Verlagerung der rechten Niere nach dorsal, links Anlage einer Doppelniere, sonst kein Anhalt für weitere Tumoren im Abdomen. Die Sonographie erhärtet diesen Befund.

Die Knochenmarkspunktion sowie die Skelett-Röntgenuntersuchung sind unauffällig.

Therapie: ab 02.04.79 Endoxan 25 mg/die für 5 Tage, ab 09.04.79 bis 24.04.79 Bestrahlung der Leber mit 1080 rad Gesamtdosis.

Komplikationen: Sepsis mit Escherichia coli, Meningitis sowie einmaliger Krampfanfall, eventuell als Folge der cystostatischen Therapie. Die Hepatomegalie führt durch den hochgradigen intraabdominellen Druck zu ständigem Erbrechen, so daß das Kind ab 11.04.79 bis Ende Juli 79 parenteral ernährt werden muß. Eine Laborkontrolle ergibt einen Rückgang der Katecholaminmetaboliten-Ausscheidung um ca. 50 % sowie eine deutliche Besserung der Leberwerte. Ebenso kommt es zu einer langsamen Rückbildung

der Hepatomegalie, das Kind erholt sich zusehends.
Eine Leberbiopsie-Kontrolle im November 79 ergibt eine retikuläre Fibrose mit beginnendem zirrhotischem Umbau ohne Nachweis von Tumorgewebe.

Eine Laborkontrolle ergibt Normalwerte: VMS 6,1 mg/g Kreat., HVS 2,9 mg, Methoxykatecholamine 0,02 mg, Cystathionin 15 µmol/Min.

Eine Röntgen-Thorax-Kontrolle ergibt keinen Hinweis mehr auf einen mediastinalen Tumor.

Das Kind zeigt bis auf eine etwas erhöhte Schweißneigung eine völlig normale Entwicklung.

Die Nachuntersuchung am 12.05.1982 ergibt keinen Hinweis auf ein Tumorreizidiv. Die Laborwerte sind im Normbereich, die Schweißneigung rückläufig. Die Leberbiopsie zeigt einen unveränderten fibrotischen Umbau der als Folge der Bestrahlungstherapie zu deuten ist. Ein anfänglich bestehendes Kältegefühl der linken Extremität ist nicht mehr nachweisbar.

Langzeitremission seit 3 (6/12) Jahren

Ajnur B., geb. 05.01.1965, 11 (6/12) Jahre alt,

Diagnose: Juli 1976

Stadium IV/ H III

Vor ca. 6 Monaten Resektion eines schnell wachsenden Tumors im Bereich der rechten Orbita in Ankara, Histologie unbekannt, jetzt apfelsinengroßes Tumorezidiv rechte Orbita, Bulbus nach unten ventral verdrängt mit eingeschränkter Motilität, Visus normal.

Röntgen Schädel: Ausgedehnter Tumor rechte Orbita mit Destruktion des Orbitadaches, Zustand nach

Trepanation. Eine computertomographische sowie sonographische Untersuchung bestätigen die Diagnose.

Skelettszintigraphie: Pathologische Anreicherung im Bereich der rechten Orbita sowie der 7. Rippe und des 3. bis 5. LWK rechts.

Operation am 14.07.1976: Makroskopische Totalresektion

Lokalisation: faustgroßer Tumor der die fronto-basale Schädelkalotte destruiert und in den rechten Nasenraum, die Nasenmuschel sowie den harten Gaumen vordringt. Die Dura erscheint nicht infiltriert. Es müssen Teile des rechten Keilbeines sowie des Siebbeines, des Vomers und Orbitadaches mit reseziert werden.

Histologie: Aesthesioneuroblastom weitgehend undifferenziert mit starker lymphozytärer Infiltration im Randgebiet, histologisches Grading nach Hughes III.

Der postoperative Verlauf war zuerst komplikationslos. Jedoch schon ein Monat später bilden sich pflaumengroße palpable Tumoren über der Nasenwurzel am Hinterkopf sowie der linken Mandibula. Eine Probeexzision sichert die Diagnose: Metastasen eines undifferenzierten Neuroblastoms. Weiterhin bestehen eine Protrusio bulbi rechts sowie ein aufgetriebenes Abdomen mit geringer Hepatomegalie. IVP, MDP, Abdomen-Sonographie und CT ergeben keinen Hinweis auf einen Primärtumor im Abdomen.

Im Skelettszintigramm und bei Röntgenuntersuchungen weiterhin dringender Verdacht auf Schädelmetastasen

sowie Knochenmetastasen im WBS- und Rippenbereich. Die Laboruntersuchung ergibt nur schwach erhöhte Katecholaminmetabolitenausscheidung: VMS 19,3 mg, HVS 11,1 mg, Methoxycatecholamine 3,49 mg, BKS 114/125, sonst unauffällige Befunde.

Therapie: Ab 13.08.76 mit VCR 1,5 mg und Adriamycin 60 mg, 3 Wochen Pause, dann VCR 1,5 mg und Endoxan 300 mg, 4 Wochen Pause im Wechsel für 2 Jahre. Unter dieser Therapie gehen die Metastasen im Schädelbereich deutlich zurück. Jedoch schon nach 6 Monaten kommt es im Februar 1977 zu einem erneuten lokalen Rezidiv des Tumors mit Schwellung im alten Operationsgebiet.

Eine Probeexzision ergibt wiederum den Nachweis von Infiltrationen eines undifferenzierten Neuroblastoms. Die durchgeführte Knochenmarkspunktion ist unauffällig, ebenso die Laboruntersuchungen: VMS 3,8 mg, HVS 4,7 mg, Methoxycatecholamine 0,78 mg.

Therapie: Bestrahlung mit 2950 rad Gesamtdosis vom 24.02.1977 - 16.03.1977.

Deutlicher Rückgang der Geschwulst bei zunächst gutem AZ. Doch schon im Mai 1977 kommt es erneut zu einer Schwellung und Rötung im Bereich des rechten Auges sowie Schmerzen im linken Arm.

Eine weitere Behandlung wird vom Vater des Kindes abgelehnt. Letzte Untersuchung am 15.06.1977.

Da die Familie Deutschland mit unbekanntem Ziel verlassen hat, ist eine weitere Abklärung nicht möglich. Behandlungszeitraum noch kein Jahr.

Birgit B., geb. 25.06.1981, 2 Monate alt

Diagnose: August 1981

Stadium I/ H I

Seit Geburt fällt ein kirschgroßer Tumor im Bereich der Sakralgegend links auf, der sich in das Rektum vorwölbt. Unter der Differentialdiagnose Steißbeinteratom, Dermoidzyste, erfolgt am 03.08.1981 die Operation mit Totalexstirpation des Tumors.

Erst die Histologie ergibt die Diagnose: Stellenweise differenziertes Neuroblastom (Grading nach Hughes I)

Die Laboruntersuchung ergab keine erhöhte Katecholaminmetabolitenausscheidung. Nur eine geringgradige Erhöhung des alpha-Fetoproteins mit 379 ng/ml sowie einer Leukozytose von 13200. Der postoperative Verlauf war bis auf eine etwas verzögerte Wundheilung mit Nahtdehiszenz komplikationslos. Keine Cytostatika oder Bestrahlungstherapie
Nachuntersuchung am 15.07.1982: Normal entwickeltes Kleinkind in gutem AZ und EZ. Reizlose Narbe, normale Beweglichkeit beider Beine. Auskultations- und Palpationsbefunde sowie die Laboruntersuchung auf Katecholaminmetaboliten unauffällig, kein Rezidivverdacht.

Remission seit 1 (2/12) Jahren.

Franc B., geb. 27.02.1982, 6 Monate alt,

Diagnose: August 1982

Stadium II/ H II

Geburt unauffällig, ambulante Betreuung wegen leichter neurologischer Entwicklungsstörungen und Spreizhemmung der Hüften. Bei ambulanter Kontrolluntersuchung am 12.08.1982 geben die Eltern an, daß das Kind seit 5 Tagen erbreche und viel schreie.

Aufnahmestatus: Blasser, munterer Säugling in reduziertem EZ. Abdomentastbefund: Harte Resistenz linker Mittelbauch, Leber und Milz nicht vergrößert tastbar.

Lymphknoten unauffällig, RR 105/60.

Labor: HB 11,7 g%, Leuko 12900, sonst o.B.

Abdomensonogramm: Gut abgrenzbare etwa 6,5 x 2,5 x 5,6 cm große echoarme inhomogene Struktur linker Mittelbauch, beide Nieren unauffällig, ebenso Leber und Milz.

Das CT bestätigt den Befund., EEG o.B. Röntgen-Schädel und Thorax: o. B., Skelettszintigraphie: o.B., Knochenmarkspunktion: o.B. Katecholaminmetaboliten im Normbereich.

Operation am 16.08.1982: Totalresektion

Lokalisation: Solider faustgroßer Tumor retroperitoneal im linken Mittelbauch, der sich gut resezeieren läßt, keine Verbindung zu den Nieren, Leber und Milz frei.

Histologie: Teilweise differenziertes Neuroblastom, histologisches Grading nach Hughes II

Therapie: Intraoperativ Endoxan 100 mg, postoperativer Verlauf komplikationslos.

Kontrolluntersuchungen der Katecholaminmetaboliten, Abdomensonogramm sowie Skelettszintigramm unauffällig. Wegen des prognostisch günstigen Befundes keine weitere Therapie, nur engmaschige Kontrolle, bisher keine Spätschäden absehbar.

Beobachtungszeitraum 2 Monate

Stefan D., geb. 23.04.1979, 3 Monate alt,

Diagnose: Juli 1979

Stadium: IV_S/ H I

Bei der Vorsorgeuntersuchung fällt dem Hausarzt das aufgetriebene gespannte Abdomen des sonst normal entwickelten Säuglings auf.

Bei der Aufnahmeuntersuchung im Juli 1979 läßt sich ein großer Tumor im linken Abdomen tasten, der bis ins kleine Becken reicht und von der Milz nicht sicher abzugrenzen ist, ebenso eine Hepatomegalie bis 8 cm unter den Rippenbogen.

Die Laboruntersuchung ergibt: SGOT: 29,5 U/l, GPT 16,8 U/l, Leuko 14200, Spotttest auf Catechol. stark positiv, VMS 84,7 mg/g Kreat., HVS 60,5 mg, Methoxycatechol. 29,6 mg, Cystathionin 24 µmol/Min.

Die Sonographie des Abdomens ergibt den Befund einer Hepatomegalie mit ausgeprägten Binnenechos. Verdacht auf Lebermetastasen. Im IVP ist die rechte Niere nach caudal verdrängt, zeigt aber normale Funktion. Eine Probeexcision der Leber ergibt die Diagnose: Metastasen eines teilweise differenzierten Neuroblastoms in der Leber, histologisches Grading nach Hughes I.

Die Knochenmarkspunktion sowie Röntgenuntersuchungen von Schädel, Thorax und Extremitäten ergeben keinen Hinweis auf weitere Metastasen bzw. den Primärtumor, der somit nicht lokalisiert werden kann. Wegen der hohen Remissionsrate des Neuroblastoms Stadium IV_S bei Säuglingen erfolgt weder eine cytostatische noch eine Radiotherapie.

Eine Laborkontrolle am 10.10.1979 zeigt einen deutlichen Rückgang der Katecholaminmetaboliten: VMS 26,5 mg, HVS 12,5 mg, Methoxycatech. 7,5, Metanephrine 4,1 mg/24 Std.

Der Säugling entwickelt sich bis auf eine leichte Verdauungsschwäche völlig normal. Die Lebergröße ist rückläufig.

Eine Kontroll-Probeexcision der Leber im März 1982 ergibt eine geringgradige degenerative Leberzellverfettung ohne Nachweis von Tumorzellen. Eine Laborkontrolluntersuchung ergibt Normalwerte der Katecholaminmetaboliten.

Nachuntersuchung am 29.07.82: Völlig normal entwickelter Junge in gutem AZ und EZ, noch geringgradige Lebervergrößerung tastbar. Kein Hinweis auf Tumorrezidiv. Langzeitremission seit 3 (3/12 Jahren).

Lorenz D., geb. 18.06.1971, 1 Jahr alt,

Diagnose: Juni 1972

Stadium I/ H II

Seit 1 Monat erhöhte Temperaturen und zunehmender Bauchumfang, der dem Kinderarzt bei Routine-Vorsorgeuntersuchung auffällt. Sonst völlig normal entwickelter Säugling, Familienanamnese unauffällig.

Bei Aufnahme palpabler Tumor rechter Oberbauch.

Operation am 26.06.1972: Totalresektion mit Nephrektomie rechts.

Lokalisation: Kindskopfgroßer derber Tumor im rechten oberen Retroperitonealraum, von der rechten Niere nicht zu trennen.

Histologie: Neuroblastom. Histologisches Grading nach Hughes II.

Therapie: 1. Bestrahlung vom 29.06. - 27.07.1972 mit 2050 rad Gesamtdosis auf das Tumorbett.

2. Cytostatica: ab 20.07.1972 für ein Jahr Cyl 100 mg und VCR 0,5 mg i.v. in 14-tägigem Abstand.

Der postoperative Verlauf ist zunächst komplikationslos, jedoch kommt es gegen Ende der Bestrahlung zu einer schweren Gastroenteritis mit Exsiccose.

Die cystostatische Therapie muß bis 22.08.1972 unterbrochen werden, wird später dann jedoch gut toleriert. Postoperative Katecholaminmetaboliten-Untersuchung normal.

Bei regelmäßigen Kontrollen in der onkologischen Sprechstunde unseres Hauses ergibt sich kein Hinweis auf ein Rezidiv oder Spätschäden. Die linke Niere ist voll funktionsfähig. 1976 Phimose-Operation (Circumcisio).

Kontrolle am 18.08.1977: 6-jähriger, völlig normal entwickelter Junge. Katecholaminspotttest negativ, kein Haltungsschaden.

Nachuntersuchung am 14.10.1982: 11 Jahre alter völlig normal entwickelter Junge. Abdomentastbefund unauffällig. Reizlose Narbe. Herztöne rein und regelmäßig. Keine Spätschäden feststellbar. Laborbefunde im Normbereich.

Langzeitremission 10 (4/12) Jahre.

Robert F., geb. 08.02.1977, 1 (8/12) Jahre alt,

Diagnose: Oktober 1978

Stadium III/ H I

Im Rahmen einer akuten Gastroenteritis palpiert der Kinderarzt einen gut faustgroßen nicht schmerzhaften Tumor im linken bis mittleren Unterbauch.

Bei der stationären Aufnahme am 09.10.1978 ist die übrige körperliche Untersuchung völlig unauffällig, guter AZ.

Sonogramm: Verdacht auf solide Raumforderung linker Unterbauch bis zur Mittellinie.

IVP: Verlagerung des linken Ureters nach rechts und kranial, Darmanteile ebenfalls verlagert, Nieren sonst unauffällig.

Knochenmarkspunktion am 14.10.1978: Kein Nachweis von Tumorzellen.

Röntgen: Schädel und Skelett unauffällig.

Labor: Spotttest auf Katecholamine positiv. Alkalische Phosphatase auf 850 mU/ml erhöht.

Operation am 19.10.1978: Nur makroskopische Totalresektion möglich (Operationsdauer 6 1/4 Std.).

Lokalisation: Ca. 12 cm langer und 5 cm breiter, solider Tumor, der vom Retroperitonealraum links in Höhe LWK 1 bis Sacrale 2 reicht. Die Arteria iliaca communis liegt am medialen Tumorrand. Die Adventitia der V. iliaca communis scheint vom Tumor infiltriert, hier nur makroskopische Resektion möglich. Der Tumor liegt der WBS teilweise auf und hat feste Beziehung zu zwei Foramina intervertebralia. Zwei Nerven ziehen durch den Tumor, der untere kleinere muß durchtrennt werden, der obere makroskopisch freipräpariert. Nieren, Leber und übrige Abdominalorgane unauffällig.

Histologie: Grading nach Hughes I, Lymphknoten teilweise mitbefallen.

Therapie: Intraoperativ 200 mg Endoxan. Ab 16.11.1978 cytostatische Therapie mit Endoxan 150 mg/m² und Adriblastin 35 mg/m² in dreiwöchigen Abständen für 1/2 Jahr.

Bestrahlung mit 3000 rad auf das Tumorbett.

Postoperativer Verlauf: Parese des linken Beines mit Fußheberschwäche. Im EMG aktiver Denervierungsprozeß im Bereich von L_3 , L_4 , (L_5). Deutliche Besserung dieses Befundes unter gezielter krankengymnastischer Therapie.

Laborwerte: VMS im Normbereich.

Knochenszintigramm unauffällig.

Die Therapie wird sehr gut toleriert, bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen kein Nachweis für Tumorrezidiv.

Nachuntersuchung September 1979: VMS im Normbereich, guter AZ und EZ, reizlose Operationsnarbe. Deutliche Besserung der Fuß- und Zehenheberparese links.

Weitere Kontrollen sind ebenfalls unauffällig.

Nachuntersuchung Oktober 1982: Guter AZ, keine Infektzeichen, keine pathologische Organvergrößerung, Patellarsehnenreflex links abgeschwächt. Funktionell gut ausgeglichene Fußheberschwäche links als Spätfolge. Laborwerte im Normbereich. Kein Hinweis für Rezidiv.

Beobachtungszeitraum 4 Jahre

Franziska F., geb. 16.08.1981, 9 Monate alt

Diagnose: Mai 1982

Stadium II/ H III

Krankenhauseinweisung wegen fieberhaftem grippalen Infekt mit Verdacht auf Pneumonie, Zufallsbefund bei Röntgen-Thorax - Untersuchung: Tumor im dorsalen Mediastinum.

Bei Aufnahme: Völlig normal entwickelter Säugling in gutem AZ und EZ, kein pathologischer Palpationsbefund oder Auskultationsbefund. RR 100/70; Laboruntersuchungen bis auf eine Leukozytose von 13 300 normal. Spotttest auf Katecholamine negativ, Katecholaminmetaboliten im Normbereich.

Im CT ebenfalls Nachweis eines Mediastinaltumors rechts. Knochenmarks-Punktion, Abdomen-Sonographie sowie Röntgenuntersuchungen von Schädel, Ober- und Unterschenkel ergeben keine Hinweise auf Metastasen.

Operation am 08.06.1982: Makroskopische Totalresektion.

Lokalisation: Rechtes oberes dorsales Mediastinum, der Tumor reicht von der Carina bis in die obere Thoraxapertur, verdrängt den rechten Stammbronchus nach ventral und infiltriert die mediastinale Pleura.

Histologie: Undifferenziertes Neuroblastom mit Nekrosen und Verkalkungen. Histologisches Grading nach Hughes III.

Therapie: Wegen des geringen Alters (9 Monate) keine Cytostatica- und Strahlentherapie.

Verlauf: Postoperativer Verlauf komplikationslos, bisher keinerlei Rezidivverdacht, völlig normale Entwicklung. Remission noch kein Jahr.

Thomas G., geb. 20.12.64, 1 1/2 Jahre alt;

Diagnose: Juni 1966

Stadium H I

Seit 6 Monaten Ausbildung einer Skoliose, seit 3 Monaten zunehmende Querschnittssymptomatik: Beidseitige Beinparese mit Verlust des Geh- und Stehvermögens; seit 1 Monat Blasenlähmung und Harnträufeln. Gewichtsstillstand. Bei Aufnahme in gutem AZ. Lähmung der Bauchdecken, Reflexe der Bauchdecken und der unteren Extremitäten erloschen; schlaffe Beinparese. Sensibilität erhalten; Blasen- und Mastdarmlähmung.

Röntgen: Im IVP Lateralverdrängung der linken Niere und Verkalkungsherde, Deformierung des 3. Lendenwirbels;

Myelographie: Stop bei L3/4.

Bei Bauchdeckenpalpation Tumor fraglich tastbar.

Operation am 22.06.66: Makroskopische Totalresektion des Rückentumors.

Lokalisation: Neuroblastom mit stellenweiser Ausdifferenzierung, histologisches Grading nach Hughes I.

"Rezidiv" nach 4 Monaten.

Erneute Operation am 18.11.66: Sanduhr tumor, Totalresektion des hühnereigroßen Rezidivs an alter Stelle. Zapfen reicht durch rechten Querfortsatz nach vorne. In gleicher Sitzung: Teilresektion des abdominalen Tumorteils unter Verbleiben des Verbindungszapfens zum Wirbelkanal.

Lokalisation: Linker Mittel- und Oberbauch retroperitoneal. Keine Metastasen.

Histologie wie oben.

Bestrahlung: 3 600 rad in 6 Dosen über 3 Wochen.

Chemotherapie: Verbliebener Tumorzapfen intraoperativ mit Actinomycin infiltriert.

Nachuntersuchung am 21.04.71: Starke linkskonvexe Skoliose mit Thoraxasymmetrie. Rechtes Bein verkürzt, geringe Spitzfußstellung, atrophische Wadenmuskulatur,

stärkere Gehbehinderung. Volle Stuhl- und Harnkontinenz.
Röntgen-Kontrollaufnahmen unauffällig. VMS 3,5 mg, HVS
2,7 mg.

Nachuntersuchungen 1976/77: Bestätigung der erheblichen Fehlstellung der Wirbelsäule, zudem zeigt sich eine Arthrodese im rechten Sprunggelenk sowie eine Beugekontraktur im rechten Hüftgelenk.

Röntgen: Coxarthrose rechts, kein Hinweis für ein Rezidiv.

Eine erneute Einbestellung des Patienten ist wegen unbekanntem Ortswechsel nicht mehr möglich.

Verlauf: Langzeitremission über 11 Jahre

Juliane H., geb. 28.02.1970, 1 (4/12) Jahre alt

Diagnose: Juni 1971

Stadium: II/H II

Seit 2 Monaten Schwellung auf der linken Halsseite. Zufällig Krankenhauskontakt wegen Otitis. Eine Probeexzision aus der Halsseite ergibt die Diagnose: geringgradig differenziertes Neuroblastom, Metastase?

Bei Aufnahme in gutem AZ; knotige leicht dolente Schwellung im linken Halsdreieck tastbar; lebhafte Reflexe und motorische Unruhe; Palpation des Abdomens unauffällig; auch im Röntgen ist kein anderer Primärtumor im Thorax oder Abdomen auffindbar; Knochenmarksbefund negativ. Cystathioninausscheidung gering, VMS und HVS deutlich erhöht.

Operation am 15.07.71: Totalresektion. Intraoperativer Blutdruckanstieg auf 150/110.

Lokalisation: Links cervical; Haupttumor unter dem Musculus sternocleidomastoideus, bis zum Mediastinum und zur Schädelbasis reichend, ventraler Anteil bis zu den geraden Halsmuskeln; mauerung von Arteria carotis, Vena jugularis und Nervus vagus. Regionale Metastasen.

Histologie: Mischbild aus undifferenzierten und partiell differenzierten Ganglienzellen, Stadium II, histologisches Grading nach Hughes II.

Bestrahlung: mit 2 000 rad in 20 Dosen über einen Monat.

Chemotherapie: mit Vincristin (0,7 mg/Woche) und Endoxan (150 mg/Woche) ab Operationstag 6 Wochen lang.

Verlauf: Postoperativ inkomplette Facialis- und Recurrens- parese. Rezidivverdacht nach 6 Monaten, histologisch als vernarbte Lymphadenitis ausgewiesen.

Eine weitere medizinische Überwachung ist wegen unbekanntem Ortswechsel der Patientin nicht mehr möglich.

Beobachtungszeitraum nur 6 Monate.

Eva-Maria H., geb. 11.02.65, 5 (2/12) Jahre alt

Diagnose: April 1970

Stadium: I/ H I

Seit 13 Monaten so starke Schweißausbrüche, daß man das Hemdchen auswringen könne. Öfter Blutdruckkrisen und Tachykardie.

Bei Aufnahme in gutem AZ. Entwicklungsrückstand um ein Jahr; Schweißausbruch mit marmorierten Extremitäten; sonst mäßige Belastungsdyspnoe und Tachykardie.

Konstanter Bluthochdruck mit -regitinresistenten - Spitzenwerten bis 240/180 mehrmals täglich;

im EKG Linksbelastung. Augenfundus unauffällig; über dem linken Thorax perkutorische Dämpfung und abgeschwächtes Atemgeräusch.

Im Röntgen unauffälliges IVP, auf der Thoraxaufnahme mit Ösophaguskontrast ein faustgroßer Tumor links im dorsalen oberen Mediastinum. Annahme eines Phäochromozytoms.

VMS 24 mg und 19 mg, Katecholamine 416 µg/24 Std. gesamt.

Operation am 11.05.70: Totalresektion.

Lokalisation: Mediastinal links paravertebral in Höhe von Th 5. 7 x 5 x 10 cm großer abgekapselter Tumor; feste Beziehung zu den Foramina intervertebralia und zum Grenzstrang des Sympathicus. Keine Metastasen.

Histologie: Zum Teil ausdifferenziertes Neuroblastom Stadium I/ Histologisches Grading nach Hughes I.

Bestrahlung mit 4500 rad in 15 Dosen in einem Monat.

Chemotherapie: mit Vincristin präoperativ (1 mg) und postoperativ (1 mg/Woche) über 6 Wochen.

Verlauf: Nach der Operation keine Schweißausbrüche mehr. Absinken des Blutdruckes noch am Operationstag auf Normalwerte. Entwicklung eines Horner'schen Symptomenkomplexes links. VMS 10,3 mg. Adr. 7,0 µg; Noradr. 134,0 µg.

Nachuntersuchung am 14.07.71: Beschwerdefrei; halbseitiges Schwitzen auf nichtoperierter Halsseite beobachtet; körperlich um mehr als 1 Jahr retardiert, geistig normal entwickelt. Blutdruck 110/80, Horner-Symptomatik unver-

ändert. Palpation, Auskultation und Röntgenbefunde unauffällig. Gesamtkatecholaminausscheidung mit 12 µg im Normbereich.

Nachuntersuchung am 25.10.82: Normal entwickeltes 17-jähriges Mädchen in gutem AZ und EZ, geringe Horner-Symptomatik links. Kein Hinweis auf Rezidiv..

Verlauf: Langzeitremission seit 12 Jahren

Charlotte H., geb. 25.06.67

Diagnose: Mai 78, 11 (1/12) Jahre alt

Stadium III/ H III

Seit 2 Monaten zunehmend Rückenschmerzen, seit 2 Wochen Parese der Beine, Gehstörung.

Bei Aufnahme im Mai 78 spastische Beinparese

linksbetont; Blasenentleerungsstörung, sonst altersentsprechendes 11-jähriges Mädchen in gutem AZ.

Röntgen-Thorax: Mediastinaler Tumor im rechten Ober- und Mittelfeld, der Wirbelsäule anliegend.

Myelogramm: Kontrastmittelstop durch intraspinalen, raumfordernden Prozeß, untere Begrenzung BWK 3-4.

Laminektomie am 27.05.78: Makroskopische Totalresektion eines intraspinalen, extraduralen Tumors, der stumpf aus den Foramina intervertebralia abgelöst werden kann. Lokalisation BWK 2-4.

Histologie: Undifferenzierte Tumorzellen. Differentialdiagnostisch: Neuroblastom, Neurofibrom, Ewing Sarkom. Der Knochen ist nicht infiltriert.

Postoperativer Verlauf: Sofortige Besserung der Querschnittssymptomatik, Blasen- und Mastdarmkontinenz, Gehen mit Unterstützung.

Therapie: Radiatio vom 05.07.-07.08.78 mit 3000 rad Gesamtdosis.

Cytostatische Kombinationstherapie mit Adriamycin Vincristin und Cyclophosphamid ab Juni 1978.

Skelettszintigraphie vom 13.06.78 unauffällig

Knochenmarkspunktion o.B.; Katecholaminmetaboliten im Normbereich.

2. Operation am 21.06.78: Makroskopische Totalresektion des thorakalen Tumoranteiles.

Lokalisation: Knolliger, derber Tumor von ca. 13 x 8 x 5 cm Größe, im rechten hinteren Mediastinum, sitzt der dorsalen Thoraxwand breitbasig auf und verdrängt

den Oesophagus nach links. Tumorfortsätze reichen in die Foramina intervertebralia.

Histologie: Undifferenziertes Neuroblastom (Hughes III) mit Lymphknoteninfiltration.

Therapie: Intraoperativ 500 mg Cyclophosphamid.

Postoperativer Verlauf komplikationslos.

Die cytostatische Kombinationstherapie wird gut toleriert, Katecholaminmetaboliten im Normbereich.

April 1979 erneut zunehmende Gehbeschwerden.

CT o.B.; Myelographie: Verdacht auf intraspinales Tumorrediv. Erneut Entlastungslaminektomie (Juli 79 in Großhadern).

Befund: Knöcherne Einengung des Spinalkanales ohne eindeutigen Tumornachweis.

Als postoperative Komplikation ergab sich eine massive Nachblutung, die eine erneute chirurgische Intervention erforderte. Trotz dieser Maßnahmen keine Besserung der Beschwerden, zunehmende Querschnittssymptomatik.

Wegen Ortswechsels der Patientin ins Ausland ist eine weitere Betreuung nicht möglich.

Beobachtungszeitraum: etwas über 1 Jahr

Jeanette K., geb. 04.03.67, 10 (7/12) Jahre alt

Diagnose Oktober 77,

Stadium II/H I

Anamnestisch seit 1973 allergische Diathese mit Asthma-schüben bekannt, seit April 77 rezidivierende Schmerzen linke Schulter, vom Hausarzt als Intercostalneuralgie anbehandelt, zeitweise Besserung. Im Oktober bei der Röntgen-Thoraxuntersuchung eine extrapleurale weichteildichte Verschattung im oberen dorsalen Mediastinum diagnostiziert. Thorakotomie am 12.10.77 mit dorsalem Zugang außer Segmentatektase des linken Lungenoberlappens kein pathologischer Befund.

CT am 07.11.77 bestätigt Nachweis eines Tumors im apikalen Thoraxbereich links, der sich konvex in die Lunge vorwölbt.

Operation am 13.01.78, makroskopische Totalextirpation eines hühnereigroßen Tumors in der linken Pleurakuppe.

Lokalisation: Linkes oberes dorsales Mediastinum, feste Beziehung zur WBS von Th2 - Th4 sowie zur 2. Rippe, die reseziert werden muß. Außerdem Exstirpation von infiltrierten supraclaviculären Lymphknoten links.

Histologie: Teilweise differenziertes Neuroblastom infiltrierend wachsend mit regionären Lymphknotenmetastasen. Histologisches Grading nach Hughes I.

Die Laboruntersuchung ergibt Normwerte für Katecholamin-metabolitenausscheidung.

Therapie: Ab 14.01.78 erfolgt Bestrahlung mit 4000 rad Gesamtdosis auf das Tumorbett. Cytostatikatherapie ab 14.01.78 bis 05.01.79 mit VCR 1,6 mg und Endoxan 350 mg 6 x in wöchentlichem Abstand, dann alle 3 Wochen.

Als postoperative Komplikationen ergaben sich ein Horner-scher Symptomenkomplex links, Sensibilitätsstörungen im Ulnabereich des linken Armes sowie eine Pleuritis.

Die cytostatische Therapie wurde gut toleriert. Jährliche Labor- und Röntgenkontrollen ergeben keinen Hinweis auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung. Nachuntersuchung am 19.03.82: Normal entwickeltes, 15-jähriges Mädchen in gutem AZ und EZ. Hornerische Trias links, fehlende Schweißsekretion der linken Gesichtshälfte, Fehllhaltung linke Schulter, die krankengymnastisch behandelt wird. Als Nebentbefund Asthma bronchiale. Die Laboruntersuchung ergibt Normalwerte der Katecholaminausscheidung, kein Hinweis auf Tumorrezidiv.

Verlauf: Langzeitremission seit 5 Jahren

Oliver K., geb. 31.07.1973, 8 (8/12) Jahre alt,

Diagnose: Oktober 81

Stadium: IV/H III

Seit ca. 1 Monat Knochenschmerzen, bei Aufnahme: Zierlicher blaßer Bub in reduziertem AZ, links supraclaviculär vergrößerte Lymphknoten tastbar. Kein auffälliger Tast- und Auskultationsbefund, kein Klopf-schmerz der WBS, Gelenke normal beweglich. Zuerst Verdacht auf rheumatische Erkrankung und Anbehandlung mit Aspirin und Isocillin, kurzfristige Besserung unter dieser Behandlung.

Bei Ultraschalluntersuchung des Abdomens wird ein ca. 10 x 6 x 4 cm großer Tumor medial der rechten Niere entdeckt, die rechte Niere erscheint vergrößert und gestaut. Die Knochenmarkspunktion ergibt den Verdacht auf Infiltration mit Neuroblastomzellen.

Die Katecholaminmetaboliten-Ausscheidung ist unauffällig, ebenso die Laborwerte bis auf eine mäßig erhöhte Blutsenkung und Leukozytose von 11000. Im CT sowie IVP wird die Diagnose erhärtet.

Operation am 05.10.81: (Narkosedauer 6 1/2 h) nur Teilresektion möglich.

Lokalisation: Faustgroßer Tumor im rechten oberen Retroperitonealraum von rechter Nebenniere ausgehend, der bis in die Leberpforte reicht, die Leber erscheint nicht infiltriert und die Aorta ummauert. Tumorroste beim Durchtritt der Aorta durch das Zwerchfell verbleiben.

Histologie: Undifferenziertes Neuroblastom Grad III, histologisches Grading nach Hughes Grad III.

Postoperativer Verlauf komplikation.los.

Therapie: ab dem 4. Tag nach Op. cytostatische Therapie mit VCR 1,5 mg und Endoxan 150 mg in 3 - 4 wöchigem Abstand in 3 Schüben. Ab Dezember 81 Therapie mit Interferon 2 Mill. I.E. täglich i.v. über 3 Wochen, dann Dauertherapie mit Endoxan 150 mg/m² für 1 Jahr.

Kontrolluntersuchung im Januar 82: Alopezie, keine vergrößerten Lymphknoten tastbar. Leukopenie und geringe Anämie als Folge der cystostatischen Therapie.

Knochenmarkspunktion: allgemeine Zellaplasie, kein Nachweis von Tumorzellen. Röntgen-Schädel: differenzierte, feinnetzige Strukturauflockerung, kein Hinweis auf Metastasierung.

Skelettszintigraphie und Abdomensonographie ergeben ebenfalls keinen Hinweis auf ein Tumorrezidiv oder auf Metastasen.

Nachuntersuchung Oktober 82: Kein Anhalt für Tumorrezidiv bei körperlicher und sonographischer Untersuchung. Röntgen-Schädel und Skelett unauffällig. Blutsenkung und Blutbild unauffällig.

Verlauf: Remission 1 Jahr

Sabine K., geb. 21.06.1966, 1(4/12) Jahre alt,

Diagnose: September 1967

Stadium III/ H II

In auswärtiger Klinik wegen Nabelhernie. Dort palpabler Tumor im linken Oberbauch. Röntgen: im Abdomenbild Verkalkungen im linken Mittel- und Oberbauch. Diagnose einer Probeexzision: Neuroblastom.

Operation am 10.11.67: inoperabel, nur Probeexzision.

Lokalisation: Retroperitoneal im linken Oberbauch, über die Mittellinie weit nach vorn reichend, etwa in Höhe von Th12 - L3, feste Beziehungen zu Pankreas, Duodenum, Wirbelsäule, Aorta und Milzgefäßen. Absiedlungsmetastasen entlang der WBS nach oben und unten, im Mesocolon und Ligamentum gastrocolicum.

Histologie: Neuroblastom mit partieller Differenzierung. Stad.III. Histologisches Grading nach Hughes II.

Intraoperativer Blutdruckanstieg! Bestrahlung unmittelbar nach der Operation in Narkose mit 5000 rad, zusätzlich mit 5000 rad in 10 Dosen über 6 Wochen.

Verlauf: Postoperative VMS-Kontrolle 9 mg. Knochenmark nicht infiltriert.

Nach 2 Jahren Wiederaufnahme wegen des Verdachtes auf ein Rezidiv im Dünndarmbereich. Im Röntgenbild Verkalkungen unverändert, keine Metastasen.

Operation am 19.08.69: Verwachsungen nach Bestrahlung, keine Tumorzellen nachweisbar. Nach einem Monat Ileocecalresektion notwendig, histologisch unauffällig.

Während des Klinikaufenthaltes plötzlich schwere neurologische Komplikation: Generalisierte Krampfanfälle, Atemstillstand, Krampfbereitschaft im EEG, erloschene Pupillenreaktionen, Miosis, Hyperreflexie mit Spastik und positiven Pyramidenzeichen in den unteren Extremitäten. Diagnose: Hirnembolie?

Weiterer Verlauf: Nachuntersuchung am 15.07.71: Gesundes, altersgemäß entwickeltes Kind, steht unter antiepileptischer Therapie. Besserung des neurologischen Zustands-

bildes, orthopädische Behandlung. Jetzt kein Tumor im Abdomen tastbar, bohngroße Lymphknoten inguinal und links axillar. Beinmuskulatur atrophisch, rechts Spitzfußstellung, Gehen und Stehen nicht möglich; Pupillen starr, ohne Konvergenzreaktion. Bestehende Hyperreflexie und Pyramidenzeichen an den unteren Extremitäten. Im Röntgen: Verkalkungen unverändert, keine Metastasen in Schädel und Thorax. VMS-Kontrollen von 1969: 2,1 mg und 1,2 mg. Adr. und Noradr. unauffällig.

Zwischenzeitliche Kontrolluntersuchungen ergaben keinen Hinweis auf ein Tumorrezidiv.

Nachuntersuchung am 18.10.82: Residualsyndrom nach operativem Herz- und Atemstillstand. Fokale Epilepsie, linksbetonte spastische Tetraplegie; chronisches hirnonorganisches Psychosyndrom, mentale Retardierung. Freundliches, altersgemäß entwickeltes 16-jähriges Mädchen unter antiepileptischer Therapie. Im Abdomen kein auffälliger Tastbefund.

Sonographische Kontrolle: Der verbliebene Resttumor ist sonographisch nicht mehr nachweisbar.

Statomotorische Retardierung, Beinmuskulatur atrophisch, Gehen und Stehen nur mit Hilfe möglich. Laborkontrollen unauffällig. Kein Hinweis auf Tumorrezidiv. Eine CT-Kontrolle wird angeraten.

Beobachtungszeitraum: 15 1/12 Jahre

Elke L., geb. 31.08.68, 1 (5/12) Jahre alt,

Diagnose: Februar 1970

Stadium: II/H I

Seit 2 Wochen Erbrechen, allgemeine Krankheitszeichen und Bauchschmerzen. Einmal Kreislaufkollaps. Unruhe. Feinschlägiger Tremor der Hände, starker Durst, Einknicken in den Knien.

Bei Aufnahme Blutdruck 125/95, Ataxie und Intentionstremor der oberen Extremitäten, Kopftremor und Zittern sowie Zucken um Lider und Mund; feiner Spontannystagmus ohne Richtungsbetonung, zum Teil grobe unkoordinierte Augenbewegungen.

Im Röntgen-Thoraxbild faustgroßer Tumor rechts hinter dem Herzen; Schädelaufnahmen und IVP unauffällig.

Operation am 13.02.70: Teilresektion

Lokalisation: im hinteren Mediastinum rechts paravertebral in Höhe des 6. ICR; golfballgroßer derber Tumor, feste Beziehungen zur Thoraxwand und zur Vena azygos; einige Zapfen verbleiben im Zwischenwirbelloch. Keine Metastasen.

Histologie: Histologisches Grading nach Hughes I

Bestrahlung mit 2000 rad in nicht ganz einem Monat

Chemotherapie mit Vincristin (1mg/Woche) beginnend am Operationstage 6 Wochen lang, dann Endoxan (200 mg/Woche) 4 Wochen lang.

Verlauf: durch antiepileptische Therapie zeitweise Besserung des neurologischen Bildes; weiter parkinsonartiger Tremor und anfallsartige Polymyoklonien mit jetzt positiven Pyramidenzeichen, Diagnose: Humoralbedingter (?) metaneoplastischer Prozeß am Kleinhirn.

Nachuntersuchung am 12.07.71: Körperliche Entwicklung normal, psychisch etwa 2 Jahre retardiert. Ohne Medikation (z. Zt. Levomepromazin = Neurocil) starke Ataxie. Strabismus konvergens rechts. Nystagmoide Zuckungen, kein Intentionstremor. In den Röntgen-Kontrollaufnahmen

keine Metastasen. Vor 4 Monaten Kontrolle der VMS:
1,6 mg.

Nachuntersuchung Oktober 1982: Leichte psychomentele
Retardierung. Linkskonvexe Skoliose der HWS sowie am
Übergang BWS - LWS. Cephalgien, sonst unauffällig.
Keinerlei Anhalt für Tumorrezidiv. Labor, Röntgen
(Schädel und Thorax), EEG und Szintigramm unauffäl-
lig.

Verlauf: Langzeitremission seit 12 8/12 Jahren

Christine L., geb. 31.12.1971, 4 Monate alt

Diagnose: April 72

Stadium: IV_S/H III

Krankenhauseinweisung im April 72 wegen Hepatomegalie und starker Schweißneigung bei Verdacht auf Glykogenose.

Bei Aufnahme: Stark schwitzender 3 1/2 Monate alter Säugling, Leber bis ins kleine Becken vergrößert, Milz nicht tastbar, neurologische Befunde unauffällig, Lungen auskulatorisch o.B.

Labor: bis auf Leukozytose von 14600 normales Blutbild, Normalwerte für Eisen, Elektrolyte, Blutzucker, alpha-1-Fetoprotein und Transaminasen, VMS mit 2,8 mg/24 h leicht erhöht. Metanephrine mit 2,3 mg/24 h ebenfalls leicht erhöht.

Röntgen Thorax, EKG und Knochenmarkspunktion unauffällig.

Leberpunktion am 15.04.72: Diagnose: Lebermetastase einer malignen Neoplasie, vereinbar mit undifferenziertem Neuroblastom, Differentialdiagnose Hepatoblastom.

Therapie: Bestrahlung mit 1100 rad auf ventrales Leberfeld vom 26.04.72-10.05.72. Cytostatische Therapie mit VCR 0,6 mg und Endoxan 100 mg vom 20.04.-26.05.72 sowie einmal AMD 0,1 mg am 09.05.72. Unter dieser Therapie kein Rückgang der Lebergröße, Transaminasenanstieg und zunehmende Blutungsneigung, was zum Abbruch der cytostatischen Therapie führt.

Trotz intensiver Suche kann der Primärtumor nicht lokalisiert werden. Am 23.05.72 entschließt man sich zur Laparotomie mit Keilexzision der Leber.

Histologie: Lebergewebe von Tumorgewebe eines undifferenzierten Neuroblastoms durchsetzt. Inoperable Metastasenleber (Histologisches Grading nach Hughes III).

Eine Laborkontrolle ergibt am 09.06.72 noch erhöhte Ausscheidung der VMS mit 8,3 mg/ 24 h.

Die weitere Behandlung erfolgt rein symptomatisch.

Der Verlauf ist bis auf eine Pneumonie im Juni 72, die gut beherrscht werden kann, komplikationslos. Die Leber-

größe nimmt jedoch nur langsam ab.

Das Kind zeigt normale Entwicklung und ab Oktober 72 Normalwerte der Katecholaminausscheidung und der Transaminasen.

In der Abdomenübersichtsaufnahme fällt im Juli 73 eine feinfleckige Verkalkung links paravertebral längs der WBS auf sowie bei Röntgen-Kontrollen eine mäßige linkskonvexe Skoliose (evtl. Bestrahlungsfolge?). Bei jährlichen Kontrollen keine auffälligen Befunde.

Regression des Neuroblastoms.

Nachuntersuchung am 14.10.82: Freundliches, 10-jähriges Mädchen in sehr gutem AZ und EZ. Kein Haltungsschaden mehr nachweisbar. Auskultationsbefunde und Palpationsbefunde sowie Laborkontrolle unauffällig.

Verlauf: Langzeitremission seit über 10 Jahren.

Daniel M., geb. 15.10.77, 13 Tage alt

Diagnose: Oktober 77

Stadium: I/ H I

Seit Geburt fällt tumoröse Schwellung am Steißbein auf, die sich in das Rektum vorwölbt. Verdacht auf Steißbeinteratom.

Operation am 28.10.77: Totalresektion eines ca. zweit-schengroßen Tumors sowie Resektion des Steißbeines.

Lokalisation: Tumor hat innige Beziehung zum Steißbein sowie zur umliegenden Muskulatur. Ein Tumorzapfen reicht in die Kreuzbeinhöhle.

Histologie: Teilweise differenziertes Neuroblastom
Die Laboruntersuchung ergibt Normwerte für die Katecholaminmetabolitenausscheidung.

Der postoperative Verlauf ist komplikationslos, es erfolgt keine cytostatische bzw. Strahlentherapie. Ein Ganzkörperszintigramm ergibt keinen Hinweis auf Metastasierung.

Nachuntersuchung am 20.01.82: Völlig normal entwickelter gesunder Junge in gutem AZ und EZ. Reizlose Op.-Narbe. Laborkontrolle unauffällig.

Verlauf: Langzeitremission 4 3/12 Jahre

Dietmar Ö., geb. 22.10.70, fast 12 Monate alt

Diagnose: November 1971

Stadium I

Seit 6 Monaten verstärkter Durst, allgemeine Krankheitszeichen und Gewichtsstillstand. Seit 4 Monaten zunehmendes häufiges Schwitzen, zuletzt dauernd verschwitzt.

Bei Aufnahme reduzierter AZ, Schweißnässe und Temperatur von 38,1°C, Blutdruck 160/100. Im linken Mittelbauch mannsfaustgroßer, derber Tumor tastbar und von Leber und Milz abgrenzbar.

Röntgen: im Abdomenbild Tumorschatten nachweisbar, im IVP Verdrängung des distalen Ureters links nach caudal; übrige Skelettaufnahmen und Knochenmarksbefund unauffällig. Spotttest auf Katecholamine stark positiv; VMS 19,6 mg, HVS 2,6 mg, Metan. 1,6 µg.

Operation am 3.12.71: Totalresektion

Lokalisation: Retroperitoneal im linken Mittelbauch doppelt mannsfaustgroßer harter, gut verschieblicher Tumor, über die Mitte reichend, feste Beziehung zur Aorta. Keine Metastasen.

Histologie: differenziertes Neuroblastom, Lymphknoten nicht infiltriert. Stadium I.

Bestrahlung mit 2020 rad in einem Monat, 10tägige Unterbrechung.

Chemotherapie: mit Vincristin (0,6 mg/Woche) und Endoxan (120 mg/ Woche) ab Operationstag 3 Wochen lang.

Verlauf: postoperativ Harnwegsinfekt. Kein Schwitzen mehr, Blutdruck auf Normwerte gesunken. VMS 1,1 mg, Metan. 1,2 µg.

Nachuntersuchung im April 1974: Muskelhypotonie des linken Oberschenkels. Hüpfen und Stehen auf dem linken Bein nicht möglich. Röntgen Becken Hypoplasie der linken Beckenschaufel. Einleitung einer krankengymnastischen Therapie.

Nachuntersuchung am 04.08.82: Völlig normal entwickelter Junge in gutem AZ und EZ. Keine Gehbeschwerden, kein Beckenschiefstand. Laborkontrolle der Katecholaminmetaboliten unauffällig, kein Rezidivverdacht.

Verlauf: Langzeitremission seit 10 9/12 Jahren.

Simone R., geb. 22.02.72, 4 Jahre alt

Diagnose: März 76

Stadium: I/ H I

Seit Geburt mehrere Anfälle von Luftnot und Fieber.
Bei der Mutter Tuberkulose bekannt.

Stat. Aufnahme wegen röntgenologischen Verdachts
auf Mediastinal-Duplikatur.

Bronchoskopie unauffällig, ebenso Ösophagoskopie
und Knochenmarkspunktion.

Operation am 23.03.76: Totalexstirpation

Lokalisation: gut bananengroßer, länglicher solider
Tumor der linken hinteren Thoraxwand, unmittelbar
auf der WBS, links hinter der Aorta, dorsale Anteile
reichen in den Spinalkanal.

Histologie: Neuroblastom Stadium I, histologisches
Grading nach Hughes I mit partieller Ausdifferen-
zierung zu Ganglionzellen.

Postoperativer Verlauf komplikationslos.

Keine cytostatische und keine Strahlentherapie
wegen der guten prognostischen Situation.

Skelettszintigramm unauffällig. Katecholaminmeta-
boliten im Normbereich. Bei ambulanten Kontrollen
ergibt sich kein Hinweis auf ein Tumorrezidiv.

Nachuntersuchung im Oktober 82: Völlig normal ent-
wickeltes Mädchen in gutem AZ und EZ, kein Haltungs-
schaden, keine Spätschäden, kein Tumorrezidiv.

Körperliche Untersuchung und Laboruntersuchung un-
auffällig.

Verlauf: Langzeitremission 6 7/12 Jahre

Sandra S., geb. 15.02.80, 2 (2/12) Jahre alt

Diagnose: Mai 82

Stadium: II/ H I

Seit 1 - 2 Monaten Husten, fieberhafter Infekt.

Zufallsbefund: bei Röntgen-Thoraxuntersuchung wegen Verdachtes auf Bronchopneumonie wird ein mediastinaler Tumor entdeckt.

Aufnahmeuntersuchung: Normal entwickeltes 2-jähriges Mädchen, körperliche Untersuchung unauffällig bis auf einen erhöhten Blutdruck (140/90 mmHg), Labor: BKS 20/50, Katecholaminmetaboliten o.B.

CT: linksparavertebraler weichteildichter Tumor, keine knöcherne Mitbeteiligung, mit guter Abgrenzung zu den umgebenden Weichteilen sowie zur Pleura. Keine intraspinal Mitbeteiligung, Aorta etwas nach medial und ventral verlagert.

Knochenmarkspunktion und Skelettszintigramm unauffällig.

Operation am 30.04.82: Totalresektion(makroskopisch)

Lokalisation: Tumor reicht von Th2 - Th7, wächst in die Foramina intervertebralia ein, kann jedoch stumpf herausgelöst werden. Die Pleura mediastinalis erscheint makroskopisch nicht infiltriert und wird abpräpariert (mit Probeexzisionen).

Histologie: Teilweise differenziertes Neuroblastom, histologisches Grading nach Hughes I, die Pleura ist ebenfalls infiltriert.

Postoperative Komplikationen: Pneumothorax, der jedoch gut drainiert werden kann sowie Hypertonie mit Werten bis 170/115 mmHg.

Therapie: Bestrahlung mit 2300 rad Gesamtdosis auf das Tumorbett. Keine cytostatische Therapie.

Verlauf: Bis auf geringe Strahlenösophagitis komplikationslos, Blutdruckwerte im Normbereich. Bisher kein Anhalt für Rezidiv oder Metastasierung, keine Spätschäden absehbar.

Beobachtungszeitraum: 5 Monate

Isabella S., geb. 14.11.58, 10 (3/12) Jahre alt

Diagnose: März 69

Stadium: II/ H I

Im 1. Lebensjahr Hämangiom auf linkem Oberbauch bestrahlt und dreimal operiert.

Seit 6 Monaten allgemeine Krankheitszeichen, Erbrechen und Durst, Temperaturen bis 38°C. Seit 4 Monaten Kopfschmerz, seit 1 Monat Becken- und Hüftschmerz. Seit 7 Wochen zunehmende neurologische Symptomatik: Gangataxie nach rechts, Absenzen, immer häufiger klonische Krämpfe der Arme mit Bewußtseinminderung; im Anfall: Strecken der Arme, Spreizen der Finger, starrer Blick, Dyspnoe, Schmatzen, Schreien nach Mama, Exanthem am Thorax, Anfallsdauer etwa 1 Minute, zuletzt 5-10 Anfälle täglich. Bei Aufnahme in gutem AZ, Blutdruck 120/90, Pupillen weit und reaktionsschwach, Zungendeviation nach rechts. Augenfundus unauffällig. Hypertoner Rigor des rechten Armes, Hyperreflexie des rechten Beines ohne Pyramidenzeichen; Verlust des Stehvermögens (= spastische Hemiparese rechts). Vermehrung der gamma-Globuline auf 29,3%. Im EEG links geringe Krampfaktivität.

Röntgen: Pneumencephalogramm und linkes Karotisangiogramm unauffällig. Im Hirnszintigramm fragliche Mehranreicherung links frontobasal. Skelettaufnahmen unauffällig. Im IVP linke Niere durch Tumor verdrängt. Bauchpalpation ergibt nicht abgrenzbaren Tumor unter dem linken Rippenbogen.

VMS 6,1 mg, Adr. 4,6 µg, Noradr. 75,4 µg.

Operation am 31.03.69: Totalresektion

Lokalisation: retroperitoneal im linken Oberbauch paravertebral, 1 1/2 faustgroßer, derber, höckeriger Tumor mit festen Beziehungen zur Aorta und zur Milzvene, pflaumengroße Infiltration durchs Zwerchfell in den Pleuraraum.

Histologie: Ganglioneuroblastom Stadium II, histologisches Grading nach Hughes I.

Bestrahlung mit 3500 rad in einem Monat.

Verlauf: Ab dem 6. postoperativen Tag Sistieren der Anfälle, nach EEG-Befund weiterhin Funktionsstörung der linken Hemisphäre, weiterhin antiepileptische Therapie. Spastische Hemiparese rechts.

Nachuntersuchung am 05.05.70: keine Beschwerden aber viele Anfälle. Spastisch- Hemiparese unverändert.

Röntgen:Skoliose des Thorax nach Bestrahlung.

Katecholamine am 12.10.71: VMS 9,9 mg HVS 6,9 mg.

Nachuntersuchung Oktober 1982: Geistige und psychomotorische Retardierung, noch bestehende spastische Hemiparese rechts. Patientin steht unter antiepileptischer Therapie. Es besteht jedoch keinerlei Hinweis auf ein Tumorrezidiv.

Verlauf: Langzeitremission seit über 11 Jahren

Tanja S., geb. 31.05.1973, 2 Monate alt

Diagnose: Juni 73

Stadium I/ H I

Nach normaler Geburt zunehmend ateminsuffizient, respiratorischer Stridor, Kind muß sofort intubiert werden.

Die Röntgen-Thoraxuntersuchung mit Ösophagusbreischluck ergibt Verdacht auf Tumor im linken oberen Mediastinum mit Verdrängung der Trachea nach rechts. Dieser wird zuerst als retrosternale Struma gedeutet und mit Novothyral anbehandelt. Da keine wesentliche Besserung eintritt, entschließt man sich zur Operation.

05.06.73 Operation: Totalresektion des ca. hühnereigroßen Tumors mit Resektion der 1. und 2. Rippe links

Lokalisation: Linkes oberes Mediastinum, Tumor sitzt der 1. und 2. Rippe breitbasig auf und reicht bis zur Trachea, die er nach ventral rechts verdrängt.

Histologie: Teilweise differenziertes Neuroblastom

Postoperativer Verlauf: Es besteht weiterhin Ateminsuffizienz, so daß der Säugling mit CPAP (contin. positiver Atemwegsdruck) weiter beatmet werden muß. Als Operationsfolge stellt sich eine Verletzung des Nervus Phrenicus sowie des Plexus brachialis links heraus mit Erbscher Lähmung des linken Armes.

Es entwickelt sich weiterhin ein Hornerischer Symptomenkomplex sowie eine Zwerchfellparese links, die am 19.07.73 operativ behoben wird. Der Säugling kann erst am 11.08.73 extubiert werden.

Da kein Hinweis auf Metastasierung besteht, erfolgt weder Chemo- noch Bestrahlungstherapie.

Als weitere Komplikation ergibt sich eine Cardiainsuffizienz mit Hiatusgleithernie, die zu häufigem Erbrechen führt und am 31.01.74 operativ versorgt werden muß.

Als Folge der Langzeitbeatmung ist die Deformierung

der Stimmbänder zu werten, die bei dem Kind zu starker Heiserkeit und erschwelter Sprache führt, eine Laryngoskopie am 20.06.75 ergibt keine wesentliche Besserung. Unter krankengymnastischer Behandlung tritt eine zunehmende Besserung der Erb'schen Lähmung auf.

Nachuntersuchung am 03.02.82: Linker Arm kürzer, aber gut beweglich, hypoplastisch, kühler. Fehlende Schweißsekretion der linken Gesichtshälfte.

Horner Syndrom links etwas gebessert. Heiserkeit. Geringe Trichterbrust.. Laboruntersuchungen unauffällig, kein Hinweis auf Tumorrezidiv.

Verlauf: Langzeitremission über 9 Jahre

Manuela S., geb. 28.01.77, 4 (6/12) Jahre alt

Diagnose: Juli 1981

Stadium IV/ H I

Seit 2-3 Monaten häufig Bauchschmerzen mit Erbrechen, seit 14 Tagen Fieberschübe, Schmerzen im rechten Bein, hinkender Gang, Juckreiz am ganzen Körper, Einweisung wegen fieberhafter Bronchitis.

Bei Aufnahme guter AZ und EZ, blaß, normaler Blutdruck, kein pathologischer Tastbefund oder Auskultationsbefund. Die Laboruntersuchung ergibt eine erhöhte BKS von 57/65, eine Anämie mit 10,3% Hb, 3,64 Mill. Ery, HbE 29 µg% sowie eine stark erhöhte VMS-Ausscheidung von 95 mg/24 Std. Im IVP sowie im Sonogramm des Abdomens Diagnose eines Abdominaltumors links, der vom linken oberen Nierenpol nicht zu trennen ist.

Die Knochenmarkspunktion ergibt die Infiltration des Knochenmarks mit Zellen eines teilweise differenzierten Neuroblastoms.

Therapie: Ab 09./81 drei cytostatische Schübe mit DTIC 185 mg, ADR 25 mg, Cyclophosphamid 100 mg, VCR 1,5 mg in dreiwöchigem Abstand.

Zwischenzeitliche Laborkontrollen zeigen einen Rückgang der Katecholaminmetaboliten auf VMS 8,4 und HVS 8,9 mg.

Verzögerte Operation am 14.09.81 nach drei cytostatischen Zyklen, makroskopische Totalresektion.

Lokalisation: Ca. 3 x 4 x 2,5 cm großer, derber Tumor der die linke Nebenniere ummauert mit fester Beziehung zu Pankreasschwanz, Aorta und Niere. Exstirpation eines angrenzenden Lymphknotens.

Histologie: Teilweise differenziertes Neuroblastom, Nebennierengewebe und Lymphknoten infiltriert.

Weitere Therapie: Ab 16.09.81 weitere cytostatische Therapie mit ADR 25 mg und CYC 100 mg alle drei Wochen

bis 12.03.82. Zusätzlich ab 18.09.81 Interferon zuerst täglich 2,2 Mill. I.E., dann 3 x wöchentlich bis März 82.

Der postoperative Verlauf ist ohne Komplikationen. Die cytostatische Therapie wird bis auf Beschwerden von Seiten der Blase mit Enuresis nocturna, Pollakisurie und zeitweiser Dysurie ohne pathologische Urinbefunde gut toleriert.

Verlauf: Im März Mumps mit Meningitis, seit April häufig Schmerzen in den Beinen.

Nachuntersuchung am 16.06.82: Bohnengroßer Lymphknoten rechts axillär tastbar, sonst keine Auffälligkeiten. Labor, Tast- und Auskultationsbefunde ohne Besonderheiten.

Die Knochenmarkspunktion ergibt erneut Infiltration mit Tumorzellnestern. Abwartende Haltung, bisher keine neue cytostatische Therapie.

Verlauf: Remission noch kein Jahr

René S., geb. 13.02.1980, 2 (1/12) Jahre alt

Diagnose: März 82

Stadium III/ H II

Seit 6 Monaten Appetitmangel und Gewichtsverlust. Krankenhausweisung wegen kolikartiger Bauchschmerzen und Fieberschüben bis 40°C seit 1 Woche.

Bei Aufnahme: Sehr blasser, kränklicher Bub in reduziertem AZ und EZ. Abdomen aufgetrieben, großer palpabler Tumor linker Ober- und Mittelbauch bis rechts zur Medio-clavicularlinie reichend. Keine vergrößerten Lymphknoten tastbar. Im IVP Nicht verkalkter, ca. 10 x 10 cm großer Tumor linker Oberbauch von der linken Niere nicht zu trennen, die linke Niere zeigt keine Funktion mehr, rechte Niere o.B.

Röntgen Abdomen und Sonographie des Abdomens: Tumornachweis. Laboruntersuchungen: VMS 24,4 mg/24 Std., HVS 33,6 mg/24 Std., Metanephrine 2,5 mg/24 Std., BKS 80/119 Dopamin 672 µg/24 Std., Cystathionin 184 µmol/24 Std.

Knochenmarkspunktion, Skelett-Röntgenuntersuchung sowie Computertomogramm ergeben keinen Hinweis auf Metastasen.

Operation am 02.03.82: nur Probelaaparatomie, Tumor inoperabel.

Lokalisation: Doppelmannsfaustgroßer derber Abdominaltumor im linken oberen Retroperitonealraum von linker Niere nicht zu trennen, feste Beziehung zur WBS sowie zur Aorta, zur A. iliaca und den ventralen Darmanteilen.

Histologie: Teilweise differenziertes Neuroblastom mit Infiltration des den Tumor umgebenden Bindegewebes.

Therapie: Sofort nach der Operation 3 Cytostatica-Schübe mit Adriblastin 20 mg in 3-wöchigem Abstand, Endoxan 75 mg und Dacarbacin 125 mg.

Ab 05.04.82 Bestrahlung mit 3000 rad Gesamtdosis auf linkes Oberbauchfeld in einem Monat.

Postoperative Komplikationen: Hypertonie mit Spitzenwerten um 175/130, die mit Catapresan und Dociton behandelt wird. Candidasepsis als Cytostaticafolge. Unter der Cytostatica- und Bestrahlungstherapie Normalisierung der Katecholaminmetaboliten: Gesamtkatecholamin 32,3 µg, VMS 3,6 mg, HVS 3,9 mg, Dopamin 187 µg, Cystathionin 16 µmol

"second look Operation" am 03.06.82 (Narkosedauer 3 1/2 Stunden) Makroskopische Totalresektion mit Nephrektomie links.

Postoperativer Verlauf: Normalisierung der Blutdruckwerte ab Operationstag, Kind erholt sich gut.

Therapie: ab Juli Fortsetzung der Cytostatika-Therapie nach der Therapiestudie der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie von 1982 mit je 5 Cyclen A.C.V.D. sowie P.C.V.M. im Wechsel und in 3 - 4 wöchigen Abständen.

Nachuntersuchung am 30.09.82: Bisher kein Rezidivverdacht, guter AZ, normale Entwicklung, therapiebedingte Leukopenie, sonst keine auffälligen Befunde.

Verlauf: Remission noch kein Jahr.

Thorsten S., geb. 23.09.1976, 8 Monate alt

Diagnose: April 77

Stadium: I/ H I

Seit 2 Monaten rezidivierende Bronchitiden mit Fieberschüben, bei Röntgen-Thorax wird ein Tumor im rechten oberen hinteren Mediastinum diagnostiziert, der sich deutlich von Ösophagus und Trachea abgrenzen läßt. Bei Aufnahme in sehr gutem AZ, keine auffälligen Tast- und Auskultationsbefunde. Die Katecholaminmetabolitenausscheidung ist geringgradig erhöht: VMS: 12,1, HVS 9,1, Spotttest negativ.

Operation am 28.04.77 makroskopische Totalresektion.

Lokalisation: Kleinmandarinengroßer Tumor in der rechten oberen Thoraxapertur, kann mit der ihn bedeckenden Pleura makroskopisch in toto entfernt werden.

Histologie: Teilweise differenziertes Neuroblastom mit Nekrosen und Verkalkungen.

Keine cytostatische bzw. Strahlen-Therapie.

Als postoperative Komplikation ergibt sich ein Horner'scher Symptomenkomplex rechts sowie fehlende Schweißsekretion der rechten oberen Extremität.

Eine Laborkontrolle im Mai 77 ergibt Normwerte für die Katecholaminmetabolitenausscheidung.

Nachuntersuchung am 29.07.77: Fast 6-jähriger Junge in gutem AZ und EZ, rechte Hand trocken, Horner'scher Symptomenkomplex rechts, kein Hinweis auf Tumorrezidiv.

Verlauf: Langzeitremission über 5 Jahre

V. Istvan, geb. 06.08.68, 2 (10/12) Jahre alt

Diagnose: Juni 1971

Stadium I/ H I

Oft Obstipation und vermehrte Schweißneigung vormittags. Zufallsbefund in routinemäßiger Röntgen-Thorax-Aufnahme: kalkig durchsetzter Tumor in der unteren Hälfte des rechten dorsalen Mediastinums. Aufnahme in gutem AZ. Abdomenpalpation unauffällig, ebenso röntgenologische Schädelaufnahmen und Knochenmarksbefunde. VMS 20,6 mg, HVS 18,0 mg.

Operation am 11.06.71: Totalresektion

Lokalisation: im Mediastinum, rechts paravertebral in Höhe Th 6; golfballgroßer (6 x 5 x 4 cm) derber Tumor mit festen Beziehungen zur Thoraxhinterwand, Vena azygos und Ösophagus. Keine Metastasen.

Histologie: Teilweise differenziertes Ganglioneurom, Stadium I, histologisches Grading nach Hughes I.

Bestrahlung mit 3 000 rad über einen Monat lang in 15 Sitzungen, einmal unterbrochen.

Chemotherapie: mit Vincristin (0,9 mg/Woche), ab Operationstag 6 Wochen lang, kombiniert mit Endoxan (150 mg/Woche oral).

Verlauf: Chylothorax als postoperative Komplikation. Nachuntersuchung am 21.07.71: Klinische Befunde unauffällig, steht noch unter Chemotherapie.

Bei weiterer Kontrolluntersuchung in unserer onkologischen Sprechstunde kein auffälliger Labor- oder Untersuchungsbefund. Kein Rezidivverdacht.

Spätfolgen: Keilbildung des Brustwirbelkörpers in Höhe Th 6. Kind neigt zu rezidivierenden Bronchitiden mit spastischer Komponente (Röntgenkontrolle 05.11.79). IgE vom 17.08.81 1280 U/l, Verdacht auf allergische Diathese.

Lungenfunktionsprüfung in Großhadern (17.09.79): Geringe restriktive und obstruktive Ventilationsstörung.

Nachuntersuchung am 13.10.82: Keine besonderen Beschwerden.

Allergische Diathese mit Asthmakomponente. Rezidivierende Bronchitiden seit Jahren bekannt.

Kind ist regelmäßig in krankengymnastischer Behandlung

Nach Angaben der Mutter, wie auch des Kindes selbst:

leichte Ermüdbarkeit sowie Atembeschwerden beim Sport.

Zudem bestehen orthopädische Beschwerden von Seiten der WBS.

Röntgen der WBS: Skoliose der BWS in Tumorhöhe als Bestrahlungsfolge zu deuten. Gezielte Kranken- und Atemgymnastik sind weiterhin erforderlich.

Körperlicher Untersuchungsbefund: Völlig normal entwickelter, gesunder 14-jähriger Junge, kein auffälliger Tast- sowie Auskultationsbefund, kein Rezidivverdacht. Schwitzen seit der Operation 1971 normal.

Verlauf: Langzeitremission 11 4/12 Jahre

W. Daniela, geb. 18.02.75, 1 Jahr alt

Diagnose: Februar 1976

Stadium IV mit Knochenmarksbefall/ H I

Seit ca. 1/2 Jahr rezidivierende grippale Infekte mit fieberhaften Bronchitiden, Gewichtsabnahme.

Beim Hausarzt wurde tastbare Leber-und Milzvergrößerung festgestellt.

Bei Aufnahme ca. tennisballgroßer Tumor unter dem linken Rippenbogen tastbar. Temperatur 38,8°C.

Labor: HB 10,5 g%, Ery 3,98 Mill., Leuko 9600, BKS 57 mm/h, GOT 18,2 U/l, GPT 6,6 U/l, LDH 260, Bilirubin 0,66 mg%, in der Elektrophorese alpha-2-Globulinerhöhung.

Im IVP: Verdrängung der linken Niere nach caudal lateral bei normaler Nierenfunktion. Rechte Niere unauffällig.

Knochenmarkspunktion: Massive Infiltration mit Neuroblastomzellen, gesteigerte Myelopoese.

Bei Röntgen-Schädel kein Metastasenhinweis.

Operation am 04.03.76: Totalexstirpation (Dauer 4 1/2 Std.)

Lokalisation: Über mannsfaustgroßer Tumor im linken Oberbauch, der die linke Niere nach unten verdrängt hat, innige Beziehung zur linken Nierenvene und Arterie. Tumor scheint makroskopisch von linker Nebenniere auszugehen, die teilweise mit dem Tumor exstirpiert wird.

Histologie: Neuroblastom mit Differenzierungstendenzen, hämorrhagischen Nekrosen und Verkalkungen.

Nebennierengewebe teilweise infiltriert. Stadium IV/ histologisches Grading nach Hughes I.

Postoperative Komplikationen: Obstruktion im hohen Jejunum, die am 11.03.76 operativ gelöst werden muß.

Es erfolgt keine Chemo- oder Röntgentherapie.

Knochenmarkskontrolle am 19.03.76: Keine Tumordinfiltrationen mehr nachweisbar. Postoperative Katecholaminmetabolitenbestimmung im Normbereich.

Am 20.11.76 erneute Operation eines Adhäsionsileus, wobei eine Mesenterialraffung sowie Appendektomie durchgeführt wird. Postoperativer Verlauf komplikationslos. Bei regelmäßigen Labor- und Röntgenkontrollen kein Hinweis auf ein Rezidiv.

Nachuntersuchung am 15.10.82: Bis vor einem Jahr sehr häufig Erbrechen, Neigung zur Obstipation, rezidivierende Harnwegsinfekte. Das Kind macht heute einen völlig gesunden Eindruck, auch beim Sport keine Beschwerden, normale körperliche und geistige Entwicklung. Auskultations- und Tastbefund unauffällig. Jetzt reizlose Operationsnarben (früher dreimal Fadenfistel). Laborwerte im Normbereich. Kein Hinweis auf Rezidiv.
Verlauf: Beobachtungszeitraum 6(7/12)Jahre.

W., Robert, geb. 06.07.1963 1 (3/12) Jahre alt

Diagnose: September 1964

Stadium III/ H III (undifferenziert)

Seit 4 Wochen allgemeine Krankheitszeichen nach akutem Infekt. Seit 2 Wochen zunehmende Querschnittssymptomatik: Gangstörung durch schlaffe Parese, zuerst des linker, dann (stärker) des rechten Beines; Miktionsstörungen (Pollakisurie) und Obstipation. Schmerzen bei Beinhochstellung.

Bei der Aufnahme fixierte Kyphose der unteren BWS, keine Reflexe an den unteren Extremitäten auslösbar.

Bauchdeckenreflexe erhalten, schlaffer Sphincter ani; im rechten Ober- und Mittelbauch schwer verschieblicher, respiratoirsch nicht beweglicher Tumor tastbar.

Röntgen: Auf dem Abdomenbild großer retroperitonealer Tumor mit Kalkeinlagerungen, im IVP Verdrängung beider Nieren nach lateral, besonders nach rechts; suboccipitale Myelographie: Liquorstop in Höhe Th 11.

Operation in 2 Sitzungen am 13. und 29.10.64: Sanduhr-tumor. Zuerst Totalresektion des Rückentumors.

Lokalisation: epidural im Wirbelkanal in Höhe Th 11. 4 - 5 cm langer Tumor, rechtsseitig in die Zwischenwirbellöcher eindringend. Verwachsung mit den großen Gefäßen.

In 2. Sitzung Teilresektion des abdominellen Teiles; apfelgroßer Rest verbleibt wegen Verwachsungen mit den großen Gefäßen.

Lokalisation: retroperitoneal im rechten Oberbauch doppelt faustgroßer derber Tumor, der über die Mitte reicht. Verdrängung der Vena cava nach vorn.

Keine Metastasen.

Histologie: Sympathogoniom Stadium III, undifferenziert, histologisches Grading nach Hughes III.

Bestrahlung des Resttumors in 24 Sitzungen mit unbekannter Dosis.

Nachuntersuchung am 03.08.71: Ausgezeichneter AZ, fast völlige Rückbildung der Querschnittssymptomatik, deshalb in orthopädischer Behandlung. Volle Kontinenz von Stuhl und Urin. Die neurologische Untersuchung deckt eine geringe Hypotonie des Sphincter ani auf, Abschwächung der Patellar- und Achillessehnenreflexe links gegenüber rechts, keine Pyramidenzeichen und Sensibilitätsstörungen. Bei schnellem Gehen Nachziehen des rechten Beines im Sinne einer Peroneuslähmung. Überstarke Lendenlordose.

Im Röntgen: Verkalkungen des verbliebenen Tumoranteils rechts paravertebral vom 12. Brustwirbel abwärts gegenüber früher unverändert. VMS-Kontrolle 1 mg.

Nachuntersuchung am 15.10.82: Gesunder junger Mann in sehr gutem AZ, kein Rezidivverdacht. Keinerlei Beschwerden. Völlige Stuhl- und Harnkontinenz. Völlige Rückbildung des Querschnittssyndroms.

Verlauf: Langzeitheilung seit 18 Jahren.

W., Martin, geb. 05.12.67 1 (2/12) Jahre alt

Diagnose: Januar 1969

Stadium I/ H I

Vor 3 Monaten flüchtige Schwäche im rechten, später im linken Bein. Seit 9 Tagen Gewichtsabnahme und Temperaturen bis 38°C, Blasen- und Mastdarmlähmung mit Obstipation und Harnträufeln, zuletzt schlaffe Parese beider Beine.

Bei Aufnahme in gutem AZ. Neurologisch: Akutes Kaudasyndrom: Areflexie beider Beine mit Sensibilitätsstörungen, Sitzen ist möglich.

Röntgen: In der Myelographie intraspinaler Tumor von Th 12 - L 3. In der Aortographie mit Nierenarteriographie sind die Nieren unauffällig.

Operation am 04.02.68: Totalresektion

Lokalisation: epidural im Wirbelkanal von Th 12 bis L 4. Dunkel, daumendicke abgekapselte Tumormasse; Kompression der Dura.

Histologie: Unvollständig differenziertes Ganglioneurom des Sympathicus. Stadium I, histologisches Grading nach Hughes I.

Bestrahlung mit 3000 rad in 10 Dosen in einem Monat. Verlauf: Postoperative Katecholaminwerte: VMS 1,3 und 1,0 mg. Adrenalin 1,0 µg, Noradr. 6,0 µg; im weiteren Verlauf neurogene Blase und chronische Pyelonephritis.

Nachuntersuchung am 12.07.71: Normal entwickelt. Geht mit Hilfe zweier Unterschenkelgeapparate sicher. Seit kurzem stuhl- und harnkontinent. Keine pathologischen Urinbefunde seit 2 Monaten. Palpation des Abdomens unauffällig. Unterschenkelmuskulatur atrophisch. Reflexe an den unteren Extremitäten schwer auslösbar. Keine Metastasen im Röntgen feststellbar.

Nachuntersuchung am 12.10.82: Normal entwickelter 15-jähriger Junge in gutem AZ und EZ, kein Hinweis auf Rezidiv, Laborkontrolle unauffällig.

Jedoch massive Spätschäden des Bewegungsapparates als Bestrahlungsfolge, die 1979 eine Umstellungsosteotomie des linken Beines notwendig machten. Erheblicher Beckenschiefstand mit Asymmetrie der Muskulatur im Bereich der Glutei. Die rechte Ober- und Unterschenkelmuskulatur ist atrophiert. Achilles- und Patellarsehnenreflex beiderseits nicht auslösbar. Sensibilitätsstörung rechts. Verkürzung des rechten Beines um 8 cm. Laufen jetzt ohne Gehapparat, aber humpelt.

Verlauf: Langzeitremission seit 13 (9/12) Jahren

Markus A., geb. 07.07.1974

Diagnose: 03.07.1975 (1 Jahr alt)

Stadium III/H II

Seit 4 Wochen zunehmender Baumumfang, sonst normale Entwicklung.

Bei Aufnahme: Palpabler Tumor linker Oberbauch. Im IVP weichteildichter Tumor linker Oberbauch, linke Niere mit komplettem Hohlssystem nach links unten verlagert und vom Tumor nicht zu trennen. KM-Punktion unauffällig, ebenso Skelett- und Leberszintigramm. Kein Hinweis auf Metastasen. Katecholaminmetaboliten im Normbereich.

Operation am 09.07.76, (Dauer 6 h) Subtotale Tumorresektion mit Nephrektomie links.

Lokalisation: Fast kindskopfgroßer Tumor links retroperitoneal, fest mit der linken Niere und den Nierengefäßen verbacken. Arteria lienalis sowie Vena cava ebenfalls vom Tumor ummauert. Lymphknoten-Metastasen paraaortal.

Histologie: Neuroblastom Stadium III, histologisches Grading nach Hughes II.

Postoperativer Verlauf: Da seit der Operation starke Verdauungsbeschwerden, Verdacht auf intraoperative Verletzung der A. pancreatica und somit Pankreasinsuffizienz.

Therapie: Radiatio mit 2800 rad Gesamtdosis postoperativ auf das Tumorbett.

Verlauf: Nach einem Jahr Tumorrezidiv rechtes Abdomen sowie Schädel, Lymphknoten und Lebermetastasen.

Ab Juli 76 cytostatische Therapie mit Vincristin und Endoxan 200 mg wöchentlich über 2 Monate sowie Adriblastin 30 mg und Dacarbacin 125 mg an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in 3-wöchigen Abständen.

Ab Februar 78 Versuch mit dem GREEN-Schema: 7 Tage Endoxan, 8. Tag Adriamycin in 3-wöchigen Abständen.

Trotz massiver cytostatischer Therapie ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung aortal, iliaca, links cervical, rechts supraclavicular und inguinal. Im März 78 zusätzlich interstitielle Pneumonie mit Pneumokokkensepsis.

Im Oktober 78 erneut Stoßtherapie mit Endoxan nach Einschließen in die sterile Einheit ("Life Island"), da erneut multiple Tumorezidive.

Im Mai 79 erneut Knochenschmerzen und erstmals Hodenschwellung. Die Hodenbiopsie ergibt den Nachweis der Infiltration mit Neuroblastomzellen. Das Allgemeinbefinden des Jungen verschlechtert sich rapid. Er entwickelt eine haemorrhagische Cystitis und verstirbt am 02.07.1979 zu Hause.

(Keine Obduktion)

Überlebenszeit 3 Jahre

Helmut B., geb. am 01.05.65

Diagnose: Dezember 1971 (6 7/12 Jahre alt)

Stadium III, H III

Seit einem Monat Schmerzen im linken Bein und Gehbehinderung. Seit Tagen auch am rechten Bein, therapieresistent.

Bei Aufnahme AZ wenig reduziert; hinkender "Watschelgang", Lymphknoten submandibular, axillär und inguinal derb und vergrößert, unter den gespannten Bauchdecken kein Tumor tastbar.

Im Röntgen auf der WS-Aufnahme taubeneigroßer Tumor rechts paravertebral in Höhe von Th. 12 sichtbar mit Kalkeinlagerungen. Im IVP mandarinengroßer Tumor an gleicher Stelle; Thorax- und Skelettaufnahmen unauffällig, ebenso der Knochenmarksbefund. Screening-Test auf Katecholamine positiv; VMS 40,1 mg, HVS 43 mg, Metan. 3,3 µg.

Operation am 21.12.71 : Totalresektion.

Lokalisation: retroperitoneal zwischen linker Niere und Zwerchfell mit rechter Nebenniere, mäßig harter, mannsfaustgroßer Tumor (7,5 x 6,5 cm), über die Mitte reichend, mit fester Beziehung zu Zwerchfell, großen Gefäßen und Leber. Regionale Metastasen an Duodenalwurzel mitentfernt.

Histologie: Neuroblastom mit ausgedehnten undifferenzierten Anteilen, Lymphknotenbefall. Stadium III, histologisches Grading nach Hughes III.

Bestrahlung mit 2100 rad in 7 Dosen über 3 Wochen.

Chemotherapie mit Vincristin (1 mg) und Endoxan (200 mg) ab Operationstag und über 6 Wochen. Unterbrechung wegen Harnwegsinfektes. Danach 75 mg Endoxan pro Woche als Dauertherapie bis Mai 73.

Im Juni 73 Bronchopneumonie, Anämie und hämorrhagische

Cystitis bei Thrombopenie.

Nachuntersuchung am 20.07.73: Alopezie, rauchgraues Hautkolorit, Watschelangang, Fistel im Bereich der alten Operationsnarbe. Sehr reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand. Spotttest auf Katecholamine positiv.

Tod am 13.09.73 unter hochgradiger Anurie zu Hause.
Überlebenszeit 1 9/12 Jahre

Sonja B., geb. am 09.07.1962

Diagnose: im April 1972 (9 9/12 Jahre alt)

Stadium IV/ H III

Seit Januar 1972 Blässe, Müdigkeit, Kreuzschmerzen und Gewichtsverlust. Im April 1972 bei erstem stationären Aufenthalt wird ein metastasierendes Neuroblastom der linken Nebenniere gefunden.

KM-Punktion: Massive Infiltration.

PE-Halslymphknoten: Metastase eines undifferenzierten Neuroblastoms (histologisches Grading nach Hughes III) Stadium IV. Zusätzliche Knochenmetastasen.

Zunächst Behandlung mit Vincristin und Endoxan mit vorübergehender Besserung. Im Mai zusätzlich Bestrahlung mit dem Gammatron mit 3560 rad auf das dorsale linke Nierenfeld.

Eine Operation erschien bei der ausgedehnten Metastasierung nicht indiziert.

Im Juli 72 erneute stationäre Aufnahme wegen Protrusio bulbi, Schwellung über dem linken Auge (2,5 x 3 x 1 cm) sowie über der Stirn, Anämie mit einem Hb von 6,4 g% und starken Beinschmerzen. Entlassung Anfang August 72 in reduziertem AZ.

Im Oktober 72 erneut stationäre Aufnahme wegen hämorrhagischer Cystitis bei Endoxan-Therapie.

Klinischer Befund: 10-jähriges, moribundes, kachektisches Mädchen, noch voll orientiert. Haut sehr blaß, die Schwellung im Gesicht besteht unverändert. Am Schädel deutliche Venenstauung, beiderseits Staungspapille.

Lymphknoten cervical und axillar tastbar vergrößert, Hepatomegalie, beide Nierenlager äußerst schmerzhaft. Makrohämaturie, Hämatemesis. Wegen der Aussichtslosigkeit des Krankheitsbildes nur symptomatische Therapie. Tod am 19.10.72 durch Herzversagen.

Überlebenszeit 6 Monate

Michaela B., geb. am 07.02.1979

Diagnose: Juni 80 (1 4/12 Jahre alt)

Stadium III/H III

Erste stationäre Aufnahme im Juni 80 wegen reduziertem AZ, Gewichtsverlust, rezidivierenden Fieberschüben und Anämie sowie ambulant erhöhter BKS.

Bei Aufnahme dystrophes, deutlich krank wirkendes Kleinkind, Haut, Herz und Lungen o.B., keine auffälligen Lymphknotenschwellungen. Abdomen weich, keine eindeutige Resistenz tastbar. Leber und Milz nicht tastbar vergrößert. Neurologische Untersuchung o.B..

Labor: BKS 58, Hb 9,2, Erys 9,3, HbE 28, Leukos 10 000, Retikulozyten 1% 80, übrige Laborwerte unauffällig.

KM-Punktion o.B.

Ultraschall des Abdomens: Solider 10 x 6 cm großer Tumor im rechten Oberbauch, von der rechten Niere nicht abgrenzbar. Zeichen für Harnstau rechts, linke Niere unauffällig.

IVP und Computertomogramm: Tumor infiltriert rechten Leberlappen und reicht bis zum Zwerchfell, teilweise Verkalkungsherde.

Röntgen: Skelett und Thorax: keine Hinweis für Metastasen.

Labor vom 13.06.80: VMS 13 mg, HVS 24 mg/ g Kreatinin.

Operation am 25.06.80: Probeparotomie, da Tumor inoperabel.

Lokalisation: retroperitoneal im rechten Oberbauch, feste Beziehung zur rechten Niere. Der Tumor ummauert die großen Abdominalgefäße und infiltriert die Leber sowie die Mesenterialwurzel.

Eine gleichzeitig durchgeführte Lymphknoten-Biopsie der linken Halsseite sowie Probeexzisionen des Tumorgewebes ergeben folgende Histologie: Undifferenzierter, embryonaler Tumor, am ehesten mit Neuroblastom ver-

einbar, histologisches Grading nach Hughes III. Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Therapie: Cytostatische Combinationstherapie mit Endoxan, DTIC, Adriamycin in 4 Stößen mit 3-wöchigem Abstand. Unter dieser Therapie deutliche Tumorverkleinerung im Sonogramm sowie CT. Die Therapie wird gut toleriert. Zum Schutz des Lebergewebes keine Radiatio.

Am 19.09.80 "second look" Operation (Dauer 6 h): Makroskopische Totalexstirpation des jetzt faustgroßen Tumors möglich, rechte Niere erhalten.

Lokalisation: zwischen oberem Pol der rechten Niere und Leberunterfläche, Gefäße der rechten Niere vom Tumor ummauert, so daß mikroskopisch mit Sicherheit Tumorreste verbleiben.

Histologie: Undifferenziertes Neuroblastom, histologisches Grading nach Hughes II; Nebenniere frei von Tumorzellen.

Postoperativer Verlauf: Nahtdehiszenz, geringe Darmparalyse, Nierenfunktion rechts im Normbereich. Normalwerte für die Katecholaminmetaboliten. Die cytostatische Therapie wird postoperativ fortgeführt. Im Oktober und November zusätzlich zweimalige Injektion mit Papaverin.

Trotz dieser Therapie Tumorrezidive linke Halsseite sowie ausgedehnte Lymphknotenmetastasen im Mediastinum und intraabdominell. Der Allgemeinzustand verschlechtert sich zusehends.

Im Dezember 80: Agranulozytose mit massivem Befall der Mundschleimhaut, das Kind kann nur noch parenteral ernährt werden. Der Bauchumfang nimmt wieder zu, es entwickelt sich eine Dehiszenz im Bereich der Operationsnarbe, Stuhlverhalten sowie multiple derbe Metastasenknotten unter der Bauchhaut.

Dabei Normwerte der Katecholaminmetaboliten!

Wegen der infausten Prognose nur noch analgetische
Behandlung. Das Kind verstirbt am 03.01.81 zu Hause.
(keine Obduktion)

Überlebenszeit 7 Monate

Helene B., geb. 07.04.1967

Diagnose: September 1978 (11 5/12 Jahre alt)

Stadium III/H II

Im September 1978 erstmals Schmerzen linke Thoraxseite, die Röntgenaufnahme des Thorax zeigt einen großen paravertebralen Weichteiltumor links, ebenso das Computertomogramm.

Operation am 29.09.1978: Makroskopische Totalextirpation.

Lokalisation: linkes unteres Mediastinum, der linke Lungenunterlappen ist teilweise mit dem Tumor verbacken. Weitere Tumorausläufer bis zur WBS caudal bis zum Zwerchfellschenkel.

Histologie: Neuroblastom mit Mischbild aus unreifen Zellen und Zellen mit partieller Differenzierung.

Histologisches Grading nach Hughes II.

Labor am 03.10.78: VMS 19,2 mg/g Kreatinin (N = 2-8 mg) Gesamtkatecholamine 124 mg; Metanephrine 0,3 mg; HVS 55,8 mg. Als postoperative Komplikation entwickelt die Patientin eine Pneumonie rechts, die mit Mandocef und Gernebcin beherrscht wird. Die Laboruntersuchung im November 1978 ergibt weiterhin eine erhöhte Ausscheidung der Katecholaminmetaboliten.

Im Mai 1979 erneut starke Thoraxschmerzen links, Blaseninkontinenz, zunehmende Lähmung der Beine.

Im Röntgen: Verdacht auf Tumorrezidiv mit Einwachsen in den Spinalkanal. Zu diesem Zeitpunkt Katecholaminmetaboliten immer noch erhöht. Therapie nur symptomatisch. Wegen Landeswechsel wird die Patientin auswärts behandelt.

Wegen der infausten Prognose und des sehr reduzierten Allgemeinzustandes mit zunehmender Ödemneigung und fortschreitender Querschnittssymptomatik nur analgetische Therapie.

Tod im Oktober 1979 (keine Obduktion).

Überlebenszeit 1 1/12 Jahre

Thomas B., geb. 23.01.1981

Diagnose: Januar 1982 (1 Jahr alt)

Stadium IV/ H III

Im Januar bemerkt die Mutter eine Schwellung der rechten Achsel, der Kinderarzt stellt einen tastbaren Tumor im linken Abdomen mit vergrößerten Lymphknotenpaketen der seitlichen Thoraxwand bis zur Achsel fest.

Bei Aufnahme: Normal entwickeltes Kleinkind in gutem AZ, Lymphknotenvergrößerung rechte Axilla, leichte Protrusio bulbi. Auffallender abdomineller Tastbefund. RR 100/60 mmHg.

Im Computertomogramm Nachweis eines abdominellen Tumors links mit Befall der Lymphknoten paraaortal, mesenterial sowie intrathoracal und mediastinal. Leber und linke Niere unauffällig. Retrobulbär kein raumfordernder Prozeß. Am 21.01.82 Lymphknotenexzision der rechten Brustwand und Achselhöhle.

Histologie: Neuroblastom, histologisches Grading nach Hughes III.

Knochenszintigramm: Verdacht auf Metastasen linke Clavicula, linker Oberarm sowie 6. Rippe rechts. Knochenmarkspunktion unauffällig.

Labor: VMS 12 mg/24 h; Metanephrine unauffällig; Gesamtkatecholamine 75 µg/ 24 h; HVS 18 mg/ 24 h; Dopamin 3269 µg/24 h; Cystathionin 1715,1 µMol, Kreatinin 0,1 g/24 h; Leuko 12 400.

Therapie ab 25.01.82 Mit Adriablastin 15 mg, Cyclophosphamid 64 mg und DTIC 110 mg in 5 Zyklen bis März 82.

Operation am 03.03.82 (verzögerte Erstoperation):
Totalextirpation.

Lokalisation: Ca. orangengroßer Tumor im linken Retroperitoneum, der der linken Niere am oberen Nierenpol fest aufsitzt, sich aber gut ablösen läßt.

Resektion von zwei makroskopisch befallenen Lymphknoten.
Histologie: Undifferenziertes Neuroblastom mit Lymphknotenbefall.

Postoperative Komplikationen: Pathologische Fraktur des linken Oberarmes am 09.03.82, die jedoch normal verheilt sowie Pneumonie des rechten Unterfeldes mit ebenfalls guter Heilungstendenz. Postoperative Katecholaminmetaboliten-Werte im Normbereich.

Im Mai 82 akut hohes Fieber über 40°C, bei erneuter stationärer Aufnahme zunächst außer einer erhöhten BKS von 55/110 sowie Leukozytose mit 17600 kein auffälliger pathologischer Befund.

Negativer Blutkultur-Befund und unauffällige Liquorpunktion sowie unauffälliger Befund des Schädel-CT.

Am 24.05.82 plötzlich Miosis und akute Tachycardie.

Eine Laboruntersuchung ergibt stark erhöhte Werte der SGOT mit 1070 U/l und der SGPT mit 250 U/l. Die Leberbiopsie ergibt den Befund eines Adeno-Virus-Befalls.

Das Kind verstirbt am 29.05.82.

Überlebenszeit 4 Monate

Annemarie D., geb. 13.01.1951

Diagnose: September 1952 (2 9/12 Jahre alt)

Stadium IV/ H III

Seit 2 Monaten Erbrechen und Obstipation; seit 2 Wochen Fieberschübe bis 39°C, Zunahme des Bauchumfanges. Bei Aufnahme auswärts palpiert Tumor nicht mehr tastbar, Dämpfung über dem rechten Abdomen.

Röntgen: Abdomenübersicht und IVP unauffällig. Im Thoraxbild fragliche Metastasen.

Operation am 29.09.52: Nur Probeexzision, nicht operabel.

Lokalisation: Retroperitoneal im rechten Oberbauch mit rechter Nebenniere, kindkopfgroßer, knolliger, glatter Tumor bis ins kleine Becken und über die Mitte reichend, unverschieblich, feste Beziehungen zur rechten Niere, Aorta, Vena cava, Ureteren und linker Nebenniere. Lymphknotenmetastasen.

Histologie: undifferenziertes Neuroblastom Stadium IV.

Chemotherapie: Urethan, nur intraoperativ.

Verlauf: Tod noch am Operationstag.

Obduktion: Rechte Niere infiltriert, Metastasen in der linken Niere. Fernmetastasen zwischen Schädeldach und Dura, in Brust- und Lendenwirbelkörpern, links paravertebral auf Perikard. Leber und Lunge frei.

Überlebenszeit Tod am Operationstag

Michael E., geb. am 24.04.67

Diagnose: März 1972 (5 11/12 Jahre alt)

Stadium IV/ H III

Im Dezember 1971 zunehmende schmerzhaftige Bewegungseinschränkung im rechten Hüftgelenk. Die Röntgen-Aufnahme der Hüfte zeigt Knochenveränderungen im Bereich der rechten Beckenschaufel. Die Probeexzision ergibt den histologischen Befund eines Ewing Sarkom
Therapie: Bestrahlung mit 5000 rad Gesamtdosis im Februar 72.

Knochenmarkspunktion vom 03.03.72: Massive Infiltration mit Zellen eines undifferenzierten Neuroblastoms, histologisches Grading nach Hughes III. Trotz intensiver Suche kann der Primärtumor nicht gefunden werden.

Therapie: Vincristin 1,0 mg. und Cyclophosphamid 200 mg 6 x in wöchentlichem Abstand, dann in gesteigerter Dosierung in 14-tägigen Abständen. Eine hämorrhagische Cystitis erfordert im Mai 72 das Absetzen der Cytostatika. Die Knochenmarkspunktion zeigt Remission. Röntgenkontrolle im November 72 von Schädel, Becken und Thorax unauffällig.

März 1973 Unterschenkelfraktur links. Im Juli 73 zunehmende Schmerzen in der WBS.

Knochenmarkspunktion: Erneut massive Tumorzellinfiltration.

Therapie: Vincristin (1,2 mg) und Endoxan (300 mg) in wöchentlichen Abständen. •

Labor vom 15.09.72: VMS 64,4 mg/g Kreatinin; Metoxykatecholamine 29,3 mg/g Kreatinin.

Komplikationen: Ptosis rechts mit Doppelbildern. Seit September 73 vermehrte Venenzeichnung beider Schläfen, Anämie, kolikartige Leibschmerzen.

Röntgen-Schädel: Dringender Verdacht auf Schädelmetastasen, ebenso Verdacht auf Metastase der rechten Scapula.

Der Allgemeinzustand des Kindes verschlechtert sich zusehends, es entwickelt erneut eine hämorrhagische Cystitis.

Das Kind verstirbt am 20.11.73 in Kachexie.

Überlebenszeit 1 8/12 Jahre

Christine F., geb. am 21.09.62

Diagnose: April 1970 (7 6/12 Jahre alt)

Stadium IV/ H I

Seit 4 Monaten allgemeine Krankheitszeichen, wiederholt Temperaturen bis 38°C. Tumorverdacht 3 Monate lang vom Hausarzt wegen unauffälligem Blutbild zurückgewiesen.

Bei Aufnahme in reduziertem AZ; palpabler harter Tumor im linken Oberbauch; bis kirschgroße Lymphknoten im Kieferwinkel, supraclaviculär, axillär und inguinal.

Röntgen: Im Abdomenbild netzförmige Verkalkungsherde, im IVP Tumornachweis.

Knochenmarkspunktion: Infiltration zu 91% mit malignen Zellen.

VMS 72,0 mg, Adr. 3,4 µg, Noradr. 70,6 µg.

Operation am 10.04.70: Totalresektion zusammen mit linker Niere.

Lokalisation: Retroperitoneal im linken Oberbauch zwischen Niere und Zwerchfell mit linker Nebenniere; 7 x 8 x 12 cm großer, harter, beweglicher Tumor, über die Mitte reichend, feste Beziehung zur Aorta, Vena cava und Leberpforte. Ausräumung von regionalen Metastasen.

Histologie: Histologisches Grading nach Hughes I, Niere frei von Tumorzellen. Neuroblastom Stadium IV.

Bestrahlung mit 3600 rad in 18 Sitzungen in einem Monat.

Chemotherapie-Beginn praeoperativ und 6 Wochen postoperativ mit Vincristin, dann mit Endoxan (50 mg/Tag alle 10 Tage).

Verlauf: Postoperativ VMS: 50,8 mg; Adr. 4,3 µg, Noradr. 71,4 µg. Knochenmark unverändert massiv

infiltriert. Skoliose nach Bestrahlung.

Tod nach 12 Monaten in Kachexie.

Überlebenszeit: 12 Monate

Timo F., geb. am 29.09.1976

Diagnose: Juli 80 (3 10/12 Jahre alt)

Stadium III/H III

Im Juni 80 wird bei einer Vorsorgeuntersuchung ein bisher symptomloser palpabler Tumor im rechten Unterbauch entdeckt.

Stationäre Aufnahme am 26.06.80. Im Abdomen-Sonogramm und IVP Nachweis eines gut faustgroßen, derben Tumors, der feste Beziehung zur Leber, rechten Niere sowie zum Duodenum hat.

Labor: HVS 11,5 mg/24 h; Dopamin 2220 µg/24 h; Methoxykatecholamine 5,17 mg; Cystathionin 21,4 µMol/min. Knochenmarkspunktion unauffällig.

Im Röntgen Thorax und Skelett kein Metastasennachweis.

Operation am 02.07.80: Nur Probelaпарatomie, Tumor inoperabel.

Lokalisation: Kindskopfgroßer Tumor retroperitoneal im rechten Oberbauch mit festen Beziehungen zum Duodenum, Jejunum, zur Leberpforte sowie zur Mesenterialwurzel.

Histologie: Undifferenzierter embryonaler Tumor, am ehesten Neuroblastom; histologisches Grading nach Hughes III.

Therapie: Ab 07.09.80 cytostatische Kombinations-therapie mit Vincristin, Cyclophosphamid und Adriamycin.

Radiatio vom 22.07.-19.09.80 mit zuerst 2200 rad auf das Tumorbett vor "second look" Operation, anschließend nochmals 5400 rad Gesamtdosis.

Am 28.08.80 "second look" Operation: (6 Stunden Dauer) Makroskopische Totalresektion des wesentlich verkleinerten Tumors; die vom Tumor ummauerten Nierengefäße der Leberhilus und die Mesenterialwurzel müssen mühsam

freipräpariert werden. Der Psoas erscheint infiltriert und muß teilweise reseziert werden.

Der postoperative Verlauf ist zunächst komplikationslos. Katecholaminmetaboliten liegen im Normbereich. Fortführung der cytostatischen Therapie mit Endoxan 750 mg und Vincristin 1,0 g.

Ende September 80 erstmals Krampfanfall mit rechtsseitigen tonisch-klonischen Krämpfen; passagere Facialisparese rechts, sehr schlechter Allgemeinzustand.

Hypertonie von 170/120 mmHg. Leukozytose mit ausgeprägter Linksverschiebung. Das cerebrale Zustandsbild wechselt von völliger Desorientiertheit zu klarem Bewußtsein. Im EEG diffuse Allgemeinveränderungen linksbetont.

Neurologischer Status sonst unauffällig.

Im IVP stumme rechte Niere. Elektrolytentgleisung.

Zusätzlich entwickelt sich eine Pneumonie rechts.

Knochenmarkskontrollpunktion am 03.10.80 ohne pathologischen Befund. Am 13.10.80 erstmals Herzstillstand mit Reanimation, es entwickelt sich ein Lungenödem; rezidivierende Magenblutungen, ausgeprägte Hepatomegalie.

Das Kind verstirbt am 27.10.80 an Herzversagen.

Die postmortale Leberbiopsie zeigt ausgeprägte septische Zeichen sowie Leberverfettung ohne Nachweis von Tumorzellen.

Überlebenszeit 3 Monate

William F., geb. am 15.11.1950

Diagnose: Juli 1951 (7 Monate alt)

Stadium IV/ H III

Seit 2 Monaten allgemeine Krankheitszeichen; Anschwellen des Abdomens; zuletzt Ikterus.

Bei Aufnahme: in schlechtem Allgemeinzustand, Tumor im Oberbauch tastbar; sichtbare Schädelmetastasen; Brillenhämatom, Hautmetastase in rechter Ellenbeuge.

Röntgen: Fernmetastasen in Schädel und Lunge.

Im IVP: stumme linke Niere.

Neurologisch fehlende Bauchreflexe, abgeschwächte Pupillenreaktion.

Histologie: 2 Probeexzisionen erbringen die Diagnose eines Rundzellsarkoms. Die Diagnose der Sternalpunktion lautet undifferenziertes Neuroblastom, Stadium IV, histologisches Grading nach Hughes III.

Keine Operation.

Lokalisation: Retroperitoneal im linken Oberbauch mit linker Nebenniere, kindskopfgroßer unverschieblicher Tumor, der die Mitte überschreitet. Feste Beziehung zur Vena cava und zum Ductus choledochus.

Chemotherapie: Urethan, dabei deutliche Rückbildung der abdominellen Tumormassen, der Schädelmetastase und der Brillenhämatome.

Verlauf: Tod nach 2 Monaten an Kachexie.

Obduktion: Primärtumor noch hühnereigroß, Metastasen im Schädel, entgegen dem Röntgenbefund nicht in der Lunge.

Überlebenszeit 2 Monate

Bianca G., geb. am 02.09.1968

Diagnose: Juni 1971 (2 10/12 Jahre alt)

Stadium IV/ H II

Seit 6 Monaten rezidivierende Bauchschmerzen und erfolglose Appendektomie. Brechreiz. Seit 2 Monaten allgemeine Krankheitszeichen mit Temperaturen bis 38°C. Zuletzt Anschwellen des Augenlids rechts. Verdacht auf Orbitaphlegmone.

Bei Aufnahme in reduziertem Allgemeinzustand, submandibuläre Lymphknoten vergrößert, im Abdomen keine pathologische Resistenz tastbar. Wegen septischer Temperaturen und entzündlichem Trommelfell rechts Antrotomie. Nach Weiterbestehen des Fiebers erneute Röntgenuntersuchung: Im Thoraxbild rechtskonvexe Skoliose der Wirbelsäue, parakardial strangförmig knotige Auftreibungen. Kalkschatten rechts paravertebral, 2 cm vor Th 12. Im Tomogramm außerhalb von Leber und Niere lokalisierbar. IVP und Schädelaufnahmen unauffällig. Jetzt Neuroblastomverdacht. Diffuser Druckschmerz im Abdomen, zunehmendes Hämangiom nun auch über dem linken Oberlid.

In der Knochenmarkshistologie Knochenmarksinfiltration nachweisbar, Diagnosen 1) Neuroblastom, 2) Ewing Sarkom. Cystathionin-Ausscheidung in 24 h 100,5 µMol, VMS 105,0 mg; Metan. 1,7 µg.

Operation am 22.07.71: Totalresektion.

Lokalisation: Retroperitoneal paravertebral im rechten Oberbauch mit rechter Nebenniere; über nierengroßer weicher Tumor; Ummauerung der Gefäße, besonders der Vena cava; regionale Metastasen mit Primärtumor verbacken.

Histologie: Neuroblastom Stadium IV, histologisches Grading nach Hughes II.

Bestrahlung mit 2500 rad in 12 Dosen über einen Monat.

Chemotherapie mit Vincristin (0,9 mg/Woche) und Endoxan (180 mg/ Woche) 6 Wochen lang, dann 14-tägiger Abstand für ein Jahr.

Verlauf: Postoperativ VMS 4,6 mg; Metan. 0,6 µg. 2 Monate nach Operation Vollremission im Knochenmarksbefund.

Bestehende Schwellung am linken Oberlid. Protrusio bulbi, Ptosis rechts. Skoliose.

Zunehmende Verschlechterung des Befindens, Kachexie.

Tod am 02.07.72 zu Hause knapp ein Jahr nach Diagnosestellung. (keine Obduktion)

Überlebenszeit 12 Monate

Natalie I., geb. am 07.02.1972

Diagnose: April 1976 (4 2/12 Jahre alt)

Stadium IV/ H III

Seit Anfang April 76 rezidivierendes Fieber bis 39°C, Nacken- und Gliederschmerzen, Berührungsempfindlichkeit beider Beine, zunehmende schmerzhaftige Bewegungseinschränkung des linken Hüftgelenkes. Einweisungsdiagnose: Infektarthrititis, z.B. rheumatoide Arthritis.

Klinischer Befund bei Aufnahme: Sehr blaßes 4-jähriges Mädchen in reduziertem AZ, vermehrte Schweißneigung, RR 115/80 mmHg, Lunge o.B., Herzauskultation: 2/6-Systolikum mit punctum maximum im 3. ICR links. Abdomentastbefund unauffällig!

Labor: BKS 62; Hb 10,4g%, Leuko 4400, VMS 31,3 mg/ 24 h. Im Differentialblutbild deutliche Linksverschiebung.

Knochenmarkspunktion: Infiltration von 55% atypischer Zellen mit nicht granuliertem schmalem Plasma und großem aufgelockertem Kern.

Die vorläufige Diagnose Leukämie führte zu einem ersten Therapieversuch mit Vincristin 1,2 mg i.v., der eine sofortige Fiebersenkung zur Folge hatte.

Röntgen Abdomen: Verdacht auf tumoröse Verdrängung der linken Niere mit Verkalkungen über dem linken oberen Nierenpol

Ultraschall Abdomen: Craniodorsal des linken oberen Nierenpoles ca. 4 x 6 cm großer Tumor, der den oberen Nierenpol nach ventral verdrängt. Das IVP bestätigte den Tumorverdacht ebenfalls.

Skelettszintigramm o.B.

Operation am 03.05.76 (Dauer 9 h): Nur Teilresektion möglich.

Lokalisation: Großer retroperitonealer Tumor, der von der linken Nebenniere ausgeht und über die WBS zur

rechten Seite reicht. Die abdominellen Gefäße sind von der Zwerchfelldurchtrittsstelle bis ins kleine Becken und teilweise bis zur Leiste teils von solider Tumormasse, teils von Lymphknotenpaketen ummauert. Der Tumor kann nur teilreseziert werden, Reste im Bereich der Leberpforte, des Mesenteriums sowie sichtbare Metastasen in der Darmvorderwand.

Histologie: Undifferenziertes Neuroblastom, Stadium IV, der linken Nebenniere; histologisches Grading nach Hughes III.

Postoperativ kommt es zu einem schweren Schockzustand, der trotz Intensivtherapie nicht behoben werden kann, das Kind verstirbt am 05.05.76 (2 Tage postoperativ) ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben.

Obduktionsbefund: Todesursache Herzversagen.

Frischer Niereninfarkt (60%), Lungenödem, zusätzlich Lymphknotenmetastasen im Bereich des Pankreaskopfes und -schwanzes, solitäre Dünndarmmetastasen, multiple Knochenmetastasen im Bereich der gesamten WBS sowie im linken Femurkopf.

Überlebenszeit kein Monat

Klaus K., geb. 04.01.1962

Diagnose: April 1973 (11 3/12 Jahre alt)

Stadium III/H III

Anfang April zunehmend Rückenschmerzen, rezidivierende Fieberschübe, Appetitmangel, Erbrechen. Am 11.04. plötzlich Nackensteife, Paraparese der Beine mit Sensibilitätsausfall.

Röntgen: Paravertebrale Verschattung der unteren BWS.

Myelographie: Kontrastmittelstop in Höhe BWK 9, Verdacht auf extraduralen raumfordernden Prozeß.

Labor bei Aufnahme: BKS 110/135, Noradrenalin 29 µg/l, Adrenalin 4 µg/l. Spotttest negativ.

Operation am 13.04.73: Laminektomie, nur subtotale Tumorentfernung möglich.

Lokalisation: Von links ventral wird die WBS von BWK 9 bis LWK 1 von einem rötlich-blauen, sehr gefäßreichen Tumor ummauert, der das Rückenmark massiv komprimiert und nur teilweise reseziert werden kann.

Histologie: Undifferenziertes Neuroblastom, histologisches Grading nach Hughes III.

Postoperativer Verlauf: Die Querschnittssymptomatik bessert sich nur geringfügig, sonst komplikationslos.

Cytostatische Therapie ab 19.04.73 mit Vincristin und Endoxan in 5 Stößen.

Radiatio ab 26.04.73: Tumorbettbestrahlung mit dem Gammatron mit 3000 rad Gesamtdosis.

Unter dieser Therapie langsamer Rückgang der Querschnittssymptomatik.

Im Juli 73 erstmals cerebraler Krampfanfall (später zu Hause noch zweimal Krampfanfälle, 1974 und 1975). Als weitere Komplikation rezidivierende Harnwegsinfekte.

Kontrolluntersuchung im Dezember 1973: Incontinentia ani et vesicae, Teilparese der unteren Extremität linksbetont. Keine tastbar vergrößerten Lymphknoten, trockenes Ekzem, reduzierter Allgemeinzustand. Bewußtsein völlig erhalten. Auskultations- und Tastbefund unauffällig.

Katecholaminmetaboliten im Normbereich; Liquor o.B.; BKS 40/77.

Knochenmarkspunktion ebenfalls o.B..

Im Dezember im Schädelszintigramm Hinweis auf Schädelmetastasen. Fortsetzung der cytostatischen Therapie im Januar mit Vincristin und Cyclophosphamid, ab Juli zusätzlich Adriamycin.

Trotzdem keine wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens. Die Querschnittssymptomatik besteht unverändert. Es treten erneut cerebrale Krampfanfälle zu Hause auf. Am Schädel tumoröse Schwellung. Eine regelmäßige Kontrolle ist nicht mehr möglich.

Das Kind verstirbt am 14.10.75 zu Hause. (keine Obduktion)
Überlebenszeit 2 6/12 Jahre

Elisabeth M., geb. am 06.03.1964

Diagnose: September 1964

Stadium IV_S/H III

Seit 8 Wochen schlechter gediehen. Seit 6 Wochen Anschwellen des Abdomens.

Bei Aufnahme reduzierter Allgemeinzustand. Solider, unverschieblicher Tumor im Bauch zu tasten, vom rechten Rippenbogen bis unter den Beckenkamm reichend.

Operation am 23.09.64: Nicht operabel, nur Probeexzision.

Lokalisation: Linker Oberbauch, retroperitoneal mit linker Nebenniere verbackener, mandarinengroßer Tumor, bis zum unteren Beckenkamm und über die Mitte reichend.

Metastasen in der Leber und in den regionalen Lymphknoten.

Histologie: Undifferenziertes Neuroblastom Stadium IV_S histologisches Grading nach Hughes III. Keine weitere Therapie.

Verlauf: Tod am 4. postoperativen Tag an Kachexie

Obduktion: Multiple, bis pflaumengroße Lebermetastasen. Knochenmark und Lunge frei von Tumorzellen.

Überlebenszeit kein Monat

Barbara M., geb. am 28.01.65

Diagnose: Dezember 1970 (fast 5 Jahre alt)

Stadium IV/ H III

Seit 11 Monaten allgemeine Krankheitszeichen mit Gewichtsabnahme. Seit 6 Monaten rezidivierende plötzliche Rückenschmerzen. Seit 2 Wochen Schmerzen in der rechten Leiste und im rechten Bein. Kürzerdauernde "Koliken".

Aufnahme als Notfall wegen Kolik. Guter Allgemeinzustand, Schmerzen bei Seitbeuge nach links. Häufiges Wasserlassen. In Oberbauchmitte druckempfindlicher Tumor gut abgrenzbar. Protrusio bulbi links stärker als rechts.

Röntgenaufnahmen des Skeletts unauffällig, ebenso IVP.

Sternalpunktions-Diagnose Knochenmarksinfiltration.

Operation am 21.12.70: Totalresektion mit linker Niere.

Lokalisation: Retroperitoneal im linken Oberbauch mit linker Nebenniere, doppelt faustgroßer (14x11x5 cm) Tumor, derb, über die Mitte reichend; Ummauerung von linker Niere und Aorta, feste Beziehung zu Thorax- und Rückenwand, regionale Metastasen durch das Zwerchfell bis weit ins obere Mediastinum, nach unten bis zur Arteria iliaca interna sinistra.

Histologie: Niere intakt: Tumorzellen im Faserstroma beim Ureter. Neuroblastom Stadium IV, histologisches Grading nach Hughes III.

Bestrahlung praeoperativ mit 1200 rad, postoperativ mit 1400 rad in einem Monat, dann 1400 rad auf das Mediastinum und je 1500 rad auf beide Halsseiten. Zweimaliges Absetzen notwendig.

Chemotherapie mit Vincristin (1 mg/Woche) ab Operationstag 6 Wochen lang. Nach Bestrahlungsende weiter mit Endoxan (50 mg/Tag).

Verlauf: VMS postoperativ 3,8 mg; letzter Knochenmarksbefund: Vollremission.

Bei Entlassung kein Verdacht auf Thoraxmetastasen. Abbruch der Therapie durch Eltern, die sich an einen Heilpraktiker wenden. Tod 7 Monate nach Therapiebeginn. (Keine Obduktion)

Überlebenszeit 7 Monate

Walter M., geb. 01.03.1968

Diagnose: März 77 (9 Jahre alt)

Stadium IV/H II

Zufallsbefund bei Röntgen-Thoraxaufnahme wegen rezidivierender Bronchitiden: Mediastinaltumor links mit Verkalkung und andeutungsweiser Ausdehnung in den Abdominalraum. Röntgenologischer und szintigraphischer Nachweis für Befall von BWK 7-9, des linken Orbitadaches, des Schädels im Bereich der linken Temporalregion, des Beckens und beider Oberschenkelhäften.

Im Computertomogramm Tumor links paravertebral mit zum Teil randständiger Verkalkung, der die Aorta thoracalis etwa von Höhe des unteren Hilus bis knapp oberhalb des oberen Nierenpols maskiert.

Befall des Knochenmarks.

VMS-Ausscheidung stark erhöht.

Bei Thorakotomie im März 77 wird ein inoperabler Tumor gefunden, der fest mit der Aorta verwachsen ist, breitbasig der Thoraxwand aufsitzt und bis in den Abdominalraum reicht.

Histologie: Neuroblastom mit teilweiser Differenzierung zum Ganglioneurom.

Therapie: Vincristin 0,4 mg und Endoxan 300 mg, Adriblastin und Vincristin 0,4 mg im Wechsel in 14-tägigen Abständen.

Unter dieser Therapie Rückbildung der Knochenveränderungen. Normalisierung von Knochenmark und VMS-Ausscheidung.

Ab März 78 orale Therapie mit Puri-Nethol 50 mg/Tag, Methotrexat 2,5 mg/Tag, Endoxan 50 mg/Tag.

Bei EEG-Kontrolle im Mai 78 Feststellung eines linksfrontalen Verlangsamungsherd. Im CT Nachweis einer isolierten Hirnmetastase.

Operation am 29.05.78: Makroskopische Totalresektion einer isolierten Hirnmetastase links frontal.

Danach Fortsetzung der cytostatischen Therapie mit Vincristin und Endoxan oral.

Im August 78 Auftreten einer schmerzhaften Vorwölbung im Bereich der linken Orbita.

Laborkontrolle: VMS 9,7, Metanephrine 1,0, HVS 21,2 mg /g Kreatinin.

Im Skelettszintigramm Nachweis einer erneuten Schädelmetastase.

Operation am 31.08.78: Probeexzision aus verdächtigem Bezirk der linken Orbita sowie Knochenmarkspunktion linker und rechter Beckenkamm.

Histologie: In beiden Punktaten kein sicherer Nachweis von Neuroblastomzellen.

Am 13.09.78 "second look" Operation (Dauer 6 h): Thorakotomie mit Resektion der 8. Rippe, makroskopische Totalresektion.

Lokalisation: Ca. hühnereigroßer Tumor mit distalem und kranialen Anteil im Aorten-Zwerchfellwinkel, zum Teil vom Unterlappen der linken Lunge bedeckt. Der Tumor hat feste Beziehung zur Thoraxwand sowie zur Aorta, die er bis zum Aortenbogen ummauert.

Histologie: Infiltrativ wachsendes, partiell differenziertes Neuroblastom.

Zusätzlich subtotale Ausräumung der supraorbitalen Metastase links.

Therapie ab 25.09.78: Vincristin 2,0 mg iv., Endoxan 1200 mg und Dacarbacin alle 3 Wochen in 3 Stößen. Schädelbestrahlung mit 3000 rad Gesamtdosis.

Laborkontrolle: VMS 3,9, Kreatinin 0,3, HVS 14,1. November 1978: Klinisch sichtbares Rezidiv im Bereich der Orbita sowie intrakranieller, frontaler Rezidivtumor. Das Kind klagt über starke Kopf-

schmerzen und Knochenschmerzen im Bereich beider Oberschenkel und des rechten Armes.

Erneute cytostatische Therapie nach GREEN mit Endoxan 7 Tage lang 170 mg und Adriblastin am 8. Tag 40 mg in 14-tägigen Abständen.

Unter dieser Therapie Schmerzurückgang sowie Sistieren des Tumorwachstums im Schädel-Computertomogramm und EEG.

Laboruntersuchung: VMS 39,5 mg.

Starke Anämie sowie Hypogammaglobulinämie.

Kontrolle im März 1979: Klinischer Befund: Blasser 11-jähriger Bub, totale Alopezie, kein Fieber, keine Lymphknoten tastbar.

Im Labor LDH von 586 mU/ml, weiterbestehende Hypogammaglobulinämie.

Röntgen-Thorax: Linksbasal vermehrte Lungenzeichnung, Verdacht auf Infiltrationen.

Neue Therapie mit 175 mg Endoxan iv. täglich für eine Woche sowie erstmals Versuch mit Iscador P 3% dil. oral sowie alle 3 Tage s.c. in ansteigender Konzentration.

Verlauf: Tod im April 1979 in Kachexie.

Überlebenszeit 2 1/12 Jahre

Manuela O., geb. 19.03.65

Diagnose: Februar 1970 (Diagnose "Retikulumzell-sarkom") bzw. Mai 1971 (Diagnose "Neuroblastom") (4 10/12 Jahre alt)

Stadium IV/H III

Seit 9 Monaten Nabelkoliken, seit 2 Monaten Schmerzen im unteren Drittel des Thorax; zuletzt allgemeine Krankheitszeichen und wechselnde Schmerzen in Rücken, Hals, Oberschenkel und Sprunggelenken.

Aufnahme in reduziertem Allgemeinzustand, Entwicklungsrückstand; Lymphknoten beiderseits im Kieferwinkel und Hals bis kirschgroß. Knochenmarkspunktion unauffällig. Retikulozyten im Blut 76 ‰.

Die Knochenmarkshistologie ergibt dreimal in 3 Monaten die Diagnose "Retikulumzellsarkom". Leberpunktion unauffällig.

Röntgen: Fragliche Metastasen im Schädel; Lungenmetastasen im linken Mittelgeschoß, auch im Lungenszintigramm nachweisbar.

Chemotherapie mit Glucocorticoiden (Ultralan 20 mg/Tag), nach 2 Monaten erfolglos abgebrochen. In der Serologie antinukleäre Faktoren.

Erneute Röntgenuntersuchung im Mai 1970: Knochenmetastasen in Becken, Oberschenkel (distaler Femur).

Im IVP: Faustgroßer Tumor über dem linken Nierenpol. Daraufhin Chemotherapie mit Vincristin (2,5 mg wöchentlich in 6 Wochen).

Röntgenologisch Rückgang der Skelettbefunde und allgemeine Besserung bis Jahresende.

Nach erneuter Verschlechterung Wiederaufnahme im Mai 1971: Abdomen palpatorisch unauffällig. Probeexzision eines Lymphknotens der rechten Axilla ergibt die Diagnose eines Neuroblastoms Stadium IV, histologisches Grading nach Hughes III. Die Diagnose einer erneuten

Knochenmarkshistologie lautet: 1. Neuroblastom,
2. Ewing-Sarkom.

Verlauf: Protrusio bulbi rechts; Brillenhämatom. Dieses verschwindet unter nochmaliger Chemotherapie mit Endoxan (50 mg/Tag in 10tägigem Stoß). Absetzen nach der 2. Injektion wegen massiver Hämaturie; danach Vincristin (1 mg/Woche) und Natulan (100 mg/Woche) in 6 Wochen; zusätzlich DNR und Endoxan im Wechsel.

Nachuntersuchung am 21.07.71: 24-Std.-Cystathioninausscheidung stark erhöht. Verschlechterter Allgemeinzustand. Pflaumengroße Lymphknoten submandibulär. Hämatom und Lidschwellung am rechten Auge, Knochenauftreibung an der Stirn; palpable Resistenz im rechten Unterbauch.

Weiterer Verlauf: Zunehmender Verfall, zuletzt Protrusio bulbi mit Brillenhämatom.

Tod am 09.08.71 in Kachexie.

Obduktion: Linke Nebenniere von einem Ganglioneurom ummauert; paravertebraler Durchbruch knotigen Neuroblastomgewebes nach thorakal bis zur 7. Rippe links; Infiltration in partielle Pleura und Intercostalräume; intraspinale epidurale Infiltration in Höhe von Th. 9. Lungen entgegen Röntgenbefund frei. Lymphknotenmetastasen paraaortal, parailiakal, inguinal, axillär und zervikal.

Fernmetastasen: Mikrometastasen in der Leber; Knochenmetastasen im 3. und 4. Lendenwirbel, Femur (vor allem distales Viertel), diffus im Schädel bis zu 1,5 cm dick in Kalotte, mittlerer Schädelgrube und vorderer Schädelgrube rechts mit Durchbruch in die Orbita. Diagnose: Metastasierendes Neuroblastom mit Ganglioneurom im Bereich der linken Nebenniere.
Überlebenszeit: 1 4/12 Jahre

Hermann P., geb. am 15.05.1981

Diagnose: bei Geburt

Stadium IV_S/H III

Sofort nach der Geburt fällt bei den ersten Neugeborenen-Untersuchungen ein großer palpabler Tumor im rechten Oberbauch und Mittelbauch auf, sonst normal entwickelter Säugling.

Im Abdomensonogramm Darstellung eines soliden Tumors, die rechte Niere läßt sich nicht abgrenzen, Lebermetastasen.

Die Abdomenübersichtsaufnahme erhöht den Tumorverdacht.

Operation am 17.05.81: (2 Tage alt) (Dauer 6 1/2 h)

Lokalisation: Tennisballgroßer, harter Tumor von rechter Niere nicht abgrenzbar, rechter und linker Leberlappen von multiplen Metastasen durchsetzt. Nur subtotale Resektion möglich.

Es entwickelt sich eine schwere Verbrauchskoagulopathie, das Kind verstirbt noch am Operationstag an Herz- und Kreislaufversagen.

Obduktionsbefund: Undifferenziertes Neuroblastom mit zahlreichen Tumorzellnestern im Bereich der rechten Nebenniere. Ausgedehnte Lebermetastasierung, einzelne Nierenmetastasen. Hochgradiges Lungenödem, akute Stauungszeichen im großen und kleinen Kreislauf, Dysstelektasen beider Lungen, ausgeprägte subcutane Weichteilblutungen.

Todesursache: Herzversagen

Überlebenszeit 2 Tage

Johannes P., geb. 17.09.1975

Diagnose: Oktober 78 (3 1/12 Jahre alt)

Stadium IV/H III

Seit August 78 rezidivierende Fieberschübe, Bauchschmerzen, Obstipation, seit September zunehmende Parese des rechten Beines.

Anamnese: 3. Kind einer 36-jährigen Griechin. Während der Schwangerschaft EPH-Gestose. Hydramnion, Entbindung durch Vakuumextraktion. Apgar-Werte: 5/8/8. Postpartum 14-tägige maschinelle Beatmung wegen respiratorischer Insuffizienz. Zusätzlich Leber- und Milzvergrößerung, Verdacht auf Sepsis. Antibiotische Behandlung mit Totocillin und Refobazin vom 1.-12. Lebenstag, Lumbalpunktion o.B., stationärer Aufenthalt vom 17.09.-13.10.75. 1976 Phimoseoperation, 1978 Herniotomie rechts, bei der eine Linksverschiebung im Differentialblutbild sowie eine erhöhte BKS auffällt. (Geschwister gesund)

Befund bei stationärer Aufnahme im Sept. 78:

BKS 145/152; Liquor o.B., Hb 9,57 g%, Eisen 21 µg/dl. Körperliche Untersuchung unauffällig, sehr reduzierter Allgemeinzustand.

Knochenmarkspunktion, Histologie: Massive Infiltration durch Zellen eines undifferenzierten embryonalen Tumors, am ehesten Neuroblastom, histologisches Grading nach Hughes III.

Labor am 07.10.78: VMS 30 mg/g Kreatinin, HVS 19,2 mg/g Kreatinin, Metoxykatecholamine 9,4 mg/g Kreatinin.

Röntgen Schädel: Verdacht auf Metastasierung

Ganzkörperszintigramm: Mehrspeicherung linke Parietalschuppe und linker Thorax.

Trotz intensiver Suche kann der Primärtumor nicht lokalisiert werden. Beide Nieren o.B.

Therapie: Ab 07.10.78 Kombinationstherapie mit Vincristin, Endoxan und Adriblastin in einwöchigem Abstand. Unter dieser Therapie Rückgang der BKS und Entfieberung, aber massive Anämie und Hämaturie. Die Katecholaminmetaboliten sinken ebenfalls, sie erreichen im Dezember Normalwerte. Eine erneute Knochenmarkspunktion bestätigt die Remission. Vorübergehende Besserung des Allgemeinbefindens.

1979 im IVP: Fraglicher Füllungsdefekt des rechten Nierenbeckens. Röntgen Thorax unauffällig. Hepatomegalie.

Die Knochenmarkspunktion im August 1979 zeigt erneut massive Infiltration mit Neuroblastomzellen. Die Katecholaminmetaboliten sind jedoch im Normbereich.

Erneute cytostatische Kombinationstherapie mit Adriamycin und Vincristin sowie Methotrexat ab November 1979.

Trotz dieser Therapie zunehmend diffuse Knochenschmerzen, es entwickeln sich Oberlidhämatome. Im Februar 80 sehr schlechter Allgemeinzustand, Petechien, ständige Blutungsneigung, Lidhämatome und massive Knochenschmerzen, starke Anämie (Hb 5,9 g%).

Da die Eltern Deutschland verlassen, ist eine weitere Behandlung nicht möglich.

Das Kind verstarb in Griechenland am 01.04.80.

Überlebenszeit 1 6/12 Jahre

Josef R., geb. am 18.01.1975

Diagnose: September 1978 (3 8/12 Jahre alt)

Stadium III/H III

Krankenhauseinweisung im September 78 wegen anhaltendem Erbrechen mit Fieber um 39°C seit 5 Tagen.

Bei Aufnahme: Schwächtiger Junge in reduziertem Allgemeinzustand, hyperplastische Tonsillen, Druckschmerz linker Oberbauch, apfelsinengroßer, derber Tumor im linken Mittel- und Oberbauch tastbar.

Im IVP Nachweis eines paravertebralen Tumorschattens im linken Retroperitonealraum, der sich gut von der linken Niere abgrenzen läßt.

Laboruntersuchungen: Stark erhöhte BKS, Leuko 12500, Erhöhung der alpha-1- und alpha-2-Globulinfraction sowie des IgA. VMS 55,3 mg, HVS 22,5 mg, deutlich erhöht.

Bei Röntgen Lunge, Skelett sowie Knochenszintigraphie kein Hinweis auf Metastasen.

Operation am 02.10.78: Nur Teilresektion möglich.

Lokalisation: Ca. kleinapfelsinengroßer, derber Tumor-Anteil links paravertebral, der sich in das Retroperitoneum vorwölbt, sich gut von der linken Niere abgrenzen läßt und total reseziert werden kann sowie größerer derber Tumor-Anteil fest mit der Wirbelsäule verbacken, der inoperabel ist und nur mit Clips markiert werden kann.

Histologie: Undifferenziertes Neuroblastom Stadium IV, histologisches Grading nach Hughes III, mit ausgedehnten Nekrosen, keine Nebennierenanteile nachweisbar.

Therapie: Postoperativ Bestrahlung mit 4000 rad Gesamtdosis auf den verbliebenen Tumorrest vom 09.10.-15.11.78. Kombinierte Cytostatikatherapie mit Adriblastin 20 mg,

Vincristin 1,5 mg, Endoxan 100 mg.

Im Kontroll-Urogramm vom 11.12.78 deutliche Verkleinerung des Resttumors.

Postoperative Komplikationen: Am 26.10.78 kam es zu einem bridenbedingten Ileus, der operativ gelöst werden konnte.

Laborkontrolle am 23.12.78: VMS 12,1 mg; Methoxykatecholamine 2,9 mg/g Kreatinin.

"second look "-Operation am 29.12.78: Makroskopische Totalresektion des gesamten Resttumors mit Appendektomie (Dauer 6 h).

Lokalisation: Etwa zweihühnereigroßer Resttumor, der die Gefäße der linken Niere fest ummauert und innige Beziehung zur Aorta sowie zur linken Niere hat. Die Präparation ist wegen der vorangegangenen Röntgenbestrahlung mit Vernarbung sehr mühsam. Der Tumor überschreitet teilweise die Mittellinie.

Histologie: Undifferenziertes Neuroblastom, histologisches Grading nach Hughes III. (keine Infiltration des Nierengewebes).

Im IVP: Wieder korrekte Lage der linken Niere, noch geringfügige Stauung des Pyelon.

Nierenfunktionsdiagnostik: Deutliche Entleerungsverzögerung der linken Niere.

Die Skelettszintigraphie sowie Knochenmarksuntersuchung sind unauffällig.

Laborkontrolle: VMS 4,7 mg, HVS 4,0, Methoxykatecholamine 0,833.

Therapie: Ab 10.01.79 Kombinationstherapie mit Vincristin, Endoxan und Daunoblastin in 8 Stößen in 1-2-wöchigen Abständen.

Danach cytostatische Erhaltungstherapie mit Adriblastin 20 mg i.v., danach Endoxan 100 mg, an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in 3-wöchigem Abstand bis August 79.

Nach zweijähriger Remission kommt es im Dezember 1980 zu starken Schmerzen im linken Oberarm.

Die Röntgenuntersuchung ergibt eine diffuse Osteolyse im linken Humerus mit dringendem Verdacht auf Metastasierung.

Am 21.01.81 erfolgt eine Probeexzision des linken Oberarmes sowie eine Beckenkammpunktion rechts und links.

Histologie: Kleinzellige undifferenzierte Tumordinfiltration des Knochens (histologisches Grading nach Hughes III) als Metastasen eines Neuroblastoms zu deuten.

Im Knochenmark jedoch kein Anhalt für Metastasierung.

Im Skelettszintigramm: Mehrspeicherung im linken Humerus, linken Fuß, linken Os sacrum sowie der Schädelkalotte.

Im IVP (Januar 1981) wird als Bestrahlungsfolge eine stumme Niere links nachgewiesen.

Trotz erneuter cytostatischer Therapie verschlechtert sich der Zustand des Kindes zusehends.

Es verstirbt im Juni 1981 in Kachexie zu Hause.

(keine Obduktion)

Überlebenszeit 2 8/12 Jahre

Raimund R., geb. am 07.08.1968

Diagnose: Februar 72 (3 6/12 Jahre alt)

Stadium IV/H III

Seit November 1971 rezidivierende Fieberschübe mit Bauchschmerzen, Beinschmerzen, Nackenschmerzen, Polyurie und starkem Durst. Im Februar 1972 zunehmende Gangunsicherheit, Tremor rechter Arm, beginnende Ptosis und Miosis rechtes Auge.

EMG vom 21.02.72: Kein Anhalt für Läsion des peripheren motorischen Neurons.

Knochenmarkspunktion vom 24.02.72: Diffuse Infiltration des gesamten Markparenchyms mit Zellen eines undifferenzierten embryonalen Tumors, am ehesten Neuroblastom, histologisches Grading nach Hughes III.

Labor: VMS 135 mg/24 h.

Röntgen: Thorax und Abdomen unauffällig. Röntgen des Skeletts: Kein sicherer Hinweis für Metastasen.

Die Probeexzision eines tastbar vergrößerten supraclaviculären Lymphknotens bestätigt ebenfalls die Diagnose eines undifferenzierten Neuroblastoms. Trotz intensiver Suche kann der Primärtumor nicht lokalisiert werden.

Therapie: Ab März Kombinationstherapie mit Endoxan (300 mg/m² K.O.) und Vincristin (1,5 mg/m² K.O.) in einwöchigem Abstand bis Mai. Trotz cytostatischer Therapie entwickeln sich tastbar vergrößerte Lymphknoten submandibulär und inguinal. Das Kind klagt über starke Knochenschmerzen, der Allgemeinzustand ist sehr reduziert.

Röntgen Schädel: Verdacht auf feinfleckige Metastasierung. Röntgen Thorax Feinfleckige Destruktion der Rippen. Die Röntgenaufnahme der Beine sowie der

Wirbelsäule ergeben ebenfalls den dringenden Verdacht auf ausgedehnte Metastasierung. Die Katecholaminausscheidung ist stark erhöht.

Auch ein Wechsel in der cytostatischen Therapie auf Daunoplastin und Endoxan wöchentlich sowie ab 06.06.72 Endoxan täglich 50 mg oral zeigt keinen Erfolg.

Im Juli hämorrhagische Cystitis, das Kind ist stark anämisch und entwickelt Ende Juli eine zunehmende Protrusio bulbi mit Brillenhämatom. Die rasch voranschreitende Schädelmetastasierung führt zu erheblichen Hirndruckzeichen. Die starke Anämie erfordert häufige Bluttransfusionen, die Therapie ist nur noch symptomatisch.

Das Kind verstirbt am 06.01.1973 in Kachexie.
(keine Obduktion)

Überlebenszeit 11 Monate

Robert Sch., geb. am 16.11.1967

Diagnose: Juni 1970 (2 7/12 Jahre alt)

Stadium IV/H III

Angeborener Klumpfuß. Seit einer Woche allgemeine Krankheitszeichen und Unruhe. Seit 2 Tagen Protrusio bulbi rechts.

Bei Aufnahme: Guter Allgemeinzustand; derber Tumor an der rechten Schläfe, Lymphknoten überall vermehrt, unterhalb des linken Rippenbogens atemverschiebliche derbe Geschwulst tastbar.

Im Röntgen Schädel unauffällig ebenso Thorax. Im Abdominalbild Verkalkungen in der dorsalen Milzloge.

Probeexzision eines Lymphknotens: Neuroblastom-Metastase.

Im IVP Verdrängung der linken Niere nach lateral unten, in neuer Schädelaufnahme Verdacht auf Schädelmetastasen in der Orbita.

VMS 1,3 mg.

Operation am 16.06.70: Totalresektion der linken Niere.

Lokalisation: Retroperitoneal links mit linker Nebenniere; mannsfaustgroßer, derber, knotiger Tumor, über die Mitte reichend. Ummauerung der linken Niere und der Aorta. Infiltration durch das Zwerchfell ins Mediastinum.

Histologie: Undifferenziertes Neuroblastom Stadium IV, histologisches Grading nach Hughes III. Tumorzellen nur in den Gefäßen der Niere; Strahlenschäden im Tumorgewebe.

Bestrahlung nur präoperativ mit 500 rad auf 4 Tage verteilt.

Chemotherapie mit Endoxan intraoperativ (300 mg) und postoperativ (400 mg), dann 4 Wochen lang Vincristin.

Verlauf: Soorsepsis als Komplikation. Verdächtige Zellen in Knochenmarkspunktion.

In Röntgen-Thoraxaufnahme Verdacht auf Metastasen rechts paramedian. Neurologische Symptomatik: Hyporeflexie und positive Pyramidenzeichen (Spontan-Babinski) an rechtem Bein. Tod 5 Wochen nach Operation.

Obduktion: Entzündliche Strahlenreaktion der Abdominalorgane, Bakterieller Befund: Enterokokken, E. coli, Klebsiella, Proteus in der Leber. Mediastinum frei von Tumor. Schädelmetastasen in rechter Orbita und Nachbarschaft, Gehirn weitgehend destruiert.

Überlebenszeit 5 Wochen

Rudolf Sch., geb. am 27.03.1961

Diagnose: Juli 1967 (6 4/12 Jahre alt)

Stadium IV/H III

Seit 4 Wochen allgemeine Krankheitszeichen mit Gewichtsverlust und febrilen Temperaturen. Rezidivierende Bauchschmerzen, Erbrechen, Aufstoßen, Obstipation, Durst. Anschwellen des Bauches.

Bei Aufnahme in schlechtem Allgemeinzustand. Im Oberbauch bis unterhalb des Nabels derber, höckeriger Tumor palpabel.

Röntgen: Im Abdomenbild und im IVP Tumor nachweisbar.

Im Thoraxbild links basal mandarinengroße Metastase

Operation am 28.07.67: Inoperabel, Probeexzision.

Lokalisation: Retroperitoneal im linken Oberbauch; von Leber und Milz bis zum Unterbauch und über die Mitte reichend; bis 7 cm dicke, derbe Knoten. Multiple Bauchmetastasen.

Histologie: Undifferenziertes Rundzellsarkom, wahrscheinlich Sympathogoniom. Stadium IV.

Chemotherapie mit Trenimon (60 µg/ Woche in 3 Wochen).

Verlauf: Entlassung mit Aszites und Pleuraerguß, starkes Schwitzen.

Tod nach 2 Monaten. (keine Obduktion)

Überlebenszeit 2 Monate

Siegfried S., geb. am 14.06.59 als zweieiiger Zwilling,
Bruder gesund

Diagnose: November 1965 (6 4/12 Jahre alt)

Stadium IV/H II

Seit 6 Wochen Schmerzen im rechten Oberschenkel mit Hinken im rechten Bein. Später beiderseits rezidivierende Hüftschmerzen und allgemeine Krankheitszeichen; psychische Verlangsamung, wechselnde Temperaturen bis 40°C.

Bei der Aufnahme Klopfschmerz im Bereich der mittleren BWS; tastbare Resistenz im rechten Oberbauch.

Röntgen: Nachweis eines Tumors im Abdomenbild, 5. und 11. Brustwirbel deformiert, kalkdichte Einlagerungen; im IVP Verdrängung des rechten oberen Nierenpols, der nach der selektiven Nierenarteriographie vom Tumor abgegrenzt ist.

In der Sternalpunktion Sympathogoniomverdacht; Stauungszeichen im Fundus beider Augen.

Operation am 25.11.65: Totalresektion

Lokalisation: Retroperitoneal im rechten Oberbauch mit rechter Nebenniere; mannsfaustgroßer, harter, glatter Tumor über der rechten Niere; feste Beziehungen zur hinteren Bauchwand und zur Vena cava. Keine regionalen Lymphknoten.

Histologie: Sympathogoniom mit partieller Differenzierung zu einem Ganglioneurom mit Melaninbildung Stadium IV, histologisches Grading nach Hughes II.

Bestrahlung je 1300 rad auf den 5. und 11. Brustwirbel, 1500 rad auf linken Kieferwinkel. Abbruch nach 2 Sitzungen.

Chemotherapie: Anfangs mit Corticosteroiden, dann mit Endoxan (11 x 100 mg in 14 Tagen, dann wöchent-

lich 700 mg in 3 Monaten).

Verlauf: Intrakranielle Metastasen: Im Röntgen Nahtsprengung der Kalotte, Osteolyse der linken Mandibula, Hinterhauptsgeschwulst. Protrusio bulbi links. Zuletzt Skelettmastasen im rechten Oberarm und Bein.

Tod nach 5 1/2 Monaten in Kachexie.

Überlebenszeit 5 1/2 Monate

Hans-Jörg T., geb. am 14.10.1961

Diagnose: April 1962 (7 Monate alt)

Stadium III/H III

Seit 2 Wochen therapieresistentes Erbrechen und Durchfälle, Bronchitis, Schmerzen, mittlere Fiebertemperaturen.

Bei Aufnahme guter Allgemeinzustand, palpabler unverschieblicher Tumor im Bauch.

Röntgen: In der Abdomenaufnahme Kalkschatten, im IVP Verdrängung des rechten Nierenbeckens.

Operation am 08.05.62: Fragliche Totalexstirpation unter Herausnahme des ileocoecalen Darmabschnittes und der rechten Niere; 1 Lymphknoten verbleibt auf der Vena cava.

Lokalisation: Retroperitoneal im rechten Oberbauch mit rechter Nebenniere, über faustgroß, derber Tumor mit fester Beziehung zum Colon ascendens und zur Niere.

Lymphknotenmetastasen regional.

Histologie: Undifferenziertes Neuroblastom, Stadium III, histologisches Grading nach Hughes III.

Niere nicht infiltriert.

Keine weitere Therapie.

Verlauf: Am 4. postoperativen Tag Tod durch Pneumonie.

Überlebenszeit: weniger als 1 Monat

Andreas W., geb. am 08.03.1968

Diagnose: Dezember 1971 (3 9/12 Jahre alt)

Stadium IV/H III

Zu Beginn vor 2 Monaten Pseudokrapp, danach bleibende allgemeine Krankheitszeichen mit Gewichtsverlust, Temperaturanstieg und Blutungsneigung. Seit einigen Tagen Schmerzen im Bauch, in der Hüfte und in beiden Knien.

Bei Aufnahme in schlechtem Allgemeinzustand, beiderseits schmerzhaftes Hüftabduktion; im Bauch links über dem Nabel derber, unverschieblicher, von Leber und Milz abgrenzbarer Tumor tastbar; axillär und inguinal vergrößerte Lymphknoten.

Im Sternalpunktat massive Ausschwemmung von Tumorzellen.

Röntgen: Im IVP typische Verlagerung der Niere nach caudal-lateral; Verschattung im Pneumoperitoneum, alle übrigen Röntgenbefunde unauffällig.

Operation am 10.12.71: Totalresektion mit linker Niere.

Lokalisation: Retroperitoneal im linken Oberbauch; mannsfaustgroßer Tumor mit festen Beziehungen zu Nierenkapsel, Colon descendens, Sigma, Aorta bis zur Bifurkation, Nierengefäßen und Ureter. Makroskopisch keine Metastasen.

Histologie: Neuroblastom ohne Ausdifferenzierung in Richtung Ganglioneurom, histologisches Grading nach Hughes III. Niere frei von Tumorzellen, Stadium IV.

Chemotherapie praeoperativ mit Vincristin (1,0 mg) und Endoxan (150 mg), postoperativ fortgesetzt.

VMS postoperativ 24,6 mg, Metanephrin 1,0 µg.

Verlauf: Im Januar 1972 zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Cytostatische Kombinations-
therapie mit Vincrisitn, Endoxan und Adriamycin.
Trotz wiederholter Bluttransfusionen Anämie. Es ent-
wickeln sich ausgeprägte Orbitahämatome. Das Kind
verstirbt 4 Monate nach Diagnosestellung. (keine
Obduktion)
Überlebenszeit 4 Monate

VII. Literaturverzeichnis

Audrey, E., Evans, A.E., Chatten, J., D'Angio, G.J. et al.:
A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the children's hospital of Philadelphia.

Cancer 45, 833-839 (1980)

Bachmann, K.D.:

Das Neuroblastoma sympathicum. Klinik und Prognose von 1030 Fällen.

Z. Kinderheilkunde 86, 710 (1962)

Bachmann, K.D.:

Tumoren des sympathischen Nervensystems.

in: Handbuch der Kinderheilkunde. Bd. 8, 2. Teil. S. 328-349, Springer-Verlag Berlin (1972)

Bailey, P., Cushing, H.:

A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis.

J.B. Lippincott Co., Philadelphia (1926)

Beckwith, J.B., Perrin, E.V.:

In situ neuroblastoma: A contribution to the natural history of neural crest tumors.

Amer. J. Path. 43, 1089-1104 (1963)

Beckwith, J.B., Martin, R.F.:

Observations on the histopathology of neuroblastomas.

J. Ped. Surg. 3, 106 (1968)

Bell, M., Steward, J.K.:

Neuroblastoma and catecholamine excretion.

Lancet 1, 1061 (1961)

Berthold, F., Treuner, J., Niethammer, D., Lampert, F.:
Neuroblastomstudie NBL 79 der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie. Zwischenbericht nach einem Jahr.

Klin. Pädiatrie 193, 198-201 (1981)

Berthold, F., Treuner, J., Branders, W.E. et al.:
Neuroblastomstudie NBL 79 der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie. Zwischenbericht nach 2 Jahren.
Klin. Pädiatrie 194, 262-269 (1982)

Berthold, F., Kaatsch, P., Evers, G., Harms, D. et al.:
Intensive Kombinationschemotherapie und β -Interferon zur
Behandlung von Kindern mit metastasiertem Neuroblastom:
Studie GPO-NB 79/82. Klin. Pädiat. 196, 143-149 (1984)

Bill, A.H.:
The regression of neuroblastoma.
J. Ped. Surg. 3, 103 (1968)

Carachi, R., Cambell, P.E., Kent, M.:
Thoracic neural crest tumors. A clinical review.
Cancer 51 (Philadelphia) 949 (1983)

Cho Chung, Y.S.:
On the mechanism of cyclic AMP-mediated growth arrest
of solid tumors. Advances in Cyclic Nucleotide Research
12, 111-121 (1980)

Clatworthy, H.W., Newton, W.A.:
Mediastinal ganglion cell tumors in children.
Pediatric Surgical Congress, Melbourne I. 185-194,
(1970)

D'Angio:
The role of radiation therapy in neuroblastoma.
In: C. Rayband, R. Clement, G. Lebreuil, I.L. Bernard:
Pediatric Oncology. Proceedings of the XIIIth Meeting
of the International Society of Pediatric Oncology,
Marseilles, Sept. 15-19, 1981. Excerpta Medica.
Amsterdam-Oxford-Princeton, 136-140 (1982)

Dargeon, H.W.:

Tumors in childhood.

In: P.B. Hoeber Inc., New York 1960: Problems in prognosis of neuroblastoma.

Amer. J. Roentgen. 83, 571 (1960)

Drukker, A.:

Neuroblastoma: Report of three cases with long time survival.

Acta Paediat. 54 (Uppsala), 397 (1965)

Ekert, H., Ellis, W.M., Waters, K.D.:

Autologous bone marrow rescue in the treatment of advanced tumors in childhood.

Cancer (Philadelphia) 49, 603 (1982)

Evans, A.E., D'Angio, G.J., Randolph, J.:

A purposed staging for children with neuroblastoma.

Children's Cancer Study Group A.

Cancer 27 (Philadelphia), 374 (1971)

Evans, A.E., Hummeler, K.:

The significance of primitive cells in marrow aspirates. of children with neuroblastoma.

Cancer 32, 906 (1973)

Evans, A.E.:

Staging and treatment of neuroblastoma.

Cancer 45, 1799 (1980)

Evans, A.E., Chatten, J., D'Angio, G.J. Gerson, J.M. Robinson, J., Schnauffer, L.:

A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the children's hospital of Philadelphia.

Cancer 45, 833 (1980)

Evans, A.E., Baum, E., Chard, R.:

Do infants with stage IV-S neuroblastoma need treatment?

Arch. Dis. Child. 56, 271-274 (1981)

- Everson, T.C., Cole, W.H.:
Spontaneous regression of cancer.
W.B. Saunders, Philadelphia (1966)
- Förster, C., Weinmann, H.:
Symptomatische infantile Polymyoklonie.
Z. Kinderheilkunde 111, 240 (1971)
- Fortner, J. Nicastri, A., Murphey, M.L.:
Neuroblastoma: natural history and results of treating
133 cases.
Ann. Surg. 16, 132 (1968)
- Fox, F., Davidson, J., Thomas, L.B.:
Maturation of sympathicoblastoma into ganglioneuroma.
Cancer (Philadelphia) 12, 108 (1959)
- Gitlow, S.E. et al.:
Diagnosis of neuroblastoma by qualitative and quantitative determination of catecholamine metabolites in urine.
Cancer 25, 1377 (1970)
- Green, A.A., Hayes, F.A., Huston, H.D.:
Chemotherapy induced complete remissions in children with disseminated neuroblastoma using sequentially administered cyclophosphamide and adriamycin.
(Manuskript 1978)
- Greenfield, L.J., Shelley, W.M.:
The spectrum of neurogenic tumors of the sympathetic nervous system. Maturation and adrenergic function.
J. Nat. Cancer Inst. 35, 215 (1965)
- Griffin, M.E., Bolande, R.P.:
Familial neuroblastoma with regression and maturation to ganglioneurofibroma.
Pediatrics 43, 377 (1969)

Grimsehl, H.:

Kindliche Tumoren. In: Therapie maligner Tumoren II,
Enke-Verlag (1968)

Grob, M.:

Lehrbuch der Kinderchirurgie.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1957)

Gross, R.E., Farber, S., Martin, L.W.:

Neuroblastoma sympathicum.
Pediatrics 23, 1179 (1959)

Grotte, G. et al.:

Spontanregression undifferenzierter Neuroblastomzellen
in vitro.

Persönliche Mitteilung, Upsala, Schweden (1982)

Hayes, F.A.A., Green, A., Hustu, H.O., Kumar, M.:

Surgicopathological staging of neuroblastoma: prognostic
significance of regional lymph node metastases.
J. Pediatr. 102, 59 (1983)

Hecht, F., Hecht, B.K., Northrup, J.C. et al.:

Genetics of familial neuroblastoma: Longrange studies.
Cancer Genet. Cytogenet. 7, 227 (1982)

Helson, L.:

Management of disseminated neuroblastoma.
Cancer 25, 264-277 (1975)

Herxheimer, G.:

Über Tumoren des Nebennierenmarkes, insbesondere das
Neuroblastoma sympathicum.
Beitr. Path. Anat. 57, 112 (1914)

Hofmann, G.:

Neurogene Tumoren des Kindesalters im Mediastinum und
Retroperitonealraum unter besonderer Berücksichtigung
der malignen Tumoren des Sympathikus.
Med. Fak. Diss. Heidelberg (1969)

Hofmann:

Erkennung eines Neuroblastoms in utero durch Ultraschall Diagnostik.

Persönliche Mitteilung, Halle, DDR (1983)

Holschneider, A.M., Geiger, H., Bolkenins, N., Janka, G., Lampert, F.:

Spätfolgen beim Neuroblastom: Paraneoplastische Erkrankungen und Therapiefolgen.

M Schr. Kinderheilkunde 125, 69-73 (1977)

Holschneider, A.M., Engert, J., Meyer, G., Schneider, E.:
Das Neuroblastom, Klinik und biologische Aspekte.

Bruns Beiträge Klin. Chir. 3, 220-223 (1973)

Hughes, M., Marsden, H.B., Palmer, M.K.:

Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging.

Cancer (Philadelphia) 34, 1706-1711 (1974)

Hutchinson, H.: On a suprarenal sarcoma in children with metastases in skull.

Quart. J. Med. 1, 33 (1907)

Kaufmann, E.:

Die Tumoren des Sympaticus. In: Lehrbuch der Spez. Pathol. Anatomie, Bd. III, 2. Teil. 11. und 12. Aufl., S 560-565, Berlin (1961)

Koop, C.E., Hamilton, B.:

Ganglioneuromas in children."

Surg. Gynec. Obstet. 121, 803 (1965)

Koop, C.E., Johnson, D.G.:

Neuroblastoma: An assesment of therapy in reference to staging.

J. Ped. Surg. 6, 595 (1971)

Kopp, N.:

Tumeurs du système nerveux sympathiques.

Unveröffentlichtes Typoskript am "Hospital Neurologique",
Lyon (1969)

Kramer, S., Meadows, A.T., Jarret, P., Evans, A.E.:

Incidence of childhood cancer: Experience of a decade
in a population-based registry.

J. Natl. Cancer Inst. 70, 49 (1983)

Kumar, S., Steward, J., Waghe, M., et al.:

The administration of nerve growth factor to children
with widespread neuroblastoma.

J. Pediat. Surgery 5, 18-22, (1970)

Kundert, J.G.:

Zum Ganglioneurom.

Praxis 60, 802 (1971)

La Brosse, E.H. et al.:

Catecholamine metabolism in neuroblastoma.

J. Natl. Cancer Inst. 57, 638-663 (1976)

Lampert, F.:

Krebs im Kindesalter. Leitfaden der pädiatrischen
Onkologie. Urban und Schwarzenberg, München, 2. Aufl.
(1972)

Lampert, F.:

Krebs bei Kindern und Jugendlichen.

Urban und Schwarzenberg, München, 5. Aufl. (1980)

Lampert, F., Berthold, F., Brandeis, W.E., Harms, D.,
Michaelis, J., Niethammer, D., Riehm, H., Wriedt-Elfang, K.:
Kooperative Therapiestudie NBL 82 zur Behandlung des me-
tastasierten Neuroblastoms bei Kindern. Studienproto-
koll vom 15.06.1982

Lipinski, Ch., Kratzer, W., Danm, R.:

Die infantile myoklonische Enzephalopathie - ein
paraneoplastisches Syndrom bei Neuroblastom.

Z. Kinderchir. 16, 111 (1975)

Mancini, A.F., Rosito, P., Faldella, G. et al.:

Neuroblastoma in a pair of identical twins.

Med. Pediatr. Oncol. 10, 45 (1982)

Marchand, F.:

Beiträge zur Kenntnis der normalen und pathologischen
Anatomie der Glandula carotica und der Nebennieren.

In: Beitr. z. Wiss. Medizin, Bd. I. Hirschwald, Berlin
(1891) (Festschrift für Rudolph Virchows Arch. 5, 578)

Marsden, H.B., Steward, J.K.:

Tumours in children.

Fortschritte der Krebsforschung 13, Springer-Verlag,
Berlin (1968)

Martin, E.S., Griffith, J.F. et al.:

Myoclonic encephalopathy and neuroblastoma.

Amer. J. Dis. Child. 122, 257 (1971)

Maurus, R., Otten, J.:

Biologic markers in neuroblastoma.

Recent Results in Cancer Res. 67, 78-84 (1979)

Miller, R.W., Fraumeni, J.F., Hill, J.A.:

Neuroblastoma: epidemiologic approach to its origins.

J. Ped. Surg. 3, 141 (1968) *

Moe, P.G., Nellhaus, G.:

Infantile polymyoclonia-opsoclonus syndrome and neural
crest tumors.

Neurology (Minneapolis) 20, 756 (1956)

Morgan, J.H.:

Pathology of tumors.

Trans. Path. Soc. Cand. 30: 399, 1879. Cited by
R.A. Willis. Appleton Century-Crofts, pp. 857-885
(1967)

Murray, M.R., Stout, A.P.:

Distinctive characteristics of sympathicoblastoma
cultivated in vitro. A method of prompt diagnosis.
Am. J. Pathol. 23, 429-441 (1947)

Ninane, J., Pritchard, J., Morris-Jones, P.H. et al.:
Stage II neuroblastoma. Adverse prognostic significance
of lymph node involvement.
Arch. Dis. Child. 57, 438 (1982)

Öhme, J., Gutjahr, P.:

Krebs bei Kindern und Jugendlichen.
Dtsch. Ärzteverlag Köln-Löwenich (1981)

Pepper, W.:

A study of congenital sarcoma of liver and suprarenal.
Amer. Med. Sci. 121, 287 (1901)

Peterson, D.R., Bill, A.H., Kirkland, I.S.:

Neuroblastoma trends in time.
J. Ped. Surg. 4, 244 (1969)

Prasad, K.N.:

Control mechanisms of malignancy and differentiation
in cultures of nerve cells.
In: A.E. Evans (ed.): Advances in Neuroblastoma Research,
135-144, Raven Press New York (1980)

Pritchard, J., McElwain, T.J., Graham-Pole, J.:

High dose melphalen with autologous marrow for treatment
of advanced neuroblastoma.
Br. J. Cancer 45, 86 (1982)

Seeger, R.C.:

Neuroblastoma: Clinical perspectives, monoclonal antibodies, and retinoic acid.

Ann. Intern. Med. 97, 873 (1982)

Senelick, R.C., Bray, P.F., Lahey, M.E., Van Dyk, H.D., Johnson, D.G.:

Neuroblastoma and myoclonic encephalopathy: Two cases and a review of the literature.

J. Pediatr. Surg. 8, 623 (1973)

Sieber, W.K., Dibbins, A.W., Wiener, E.S.:

Retroperitoneal tumors.

In: M.M. Ravitch et al. (eds.) Pediatric Surgery Vol. 2, Year Book Medical Publishers Chicago (1979)

Siegel, S.E. et al.:

Patterns of urinary catecholamine metabolite excretion in neuroblastoma.

In: A.E. Evans (ed.) Advances in Neuroblastoma Research, Raven Press, New York, pp. 25-32 (1980)

Sitarz, A., Finklestein, J., Grosfeld, J. et al.:

An evaluation of the role of surgery in disseminated neuroblastoma: A report from the children's cancer study group.

J. Pediatr. Surg. 18 147 (1983)

Sutow, W.B., Chairman, E., Gehan, A., Heyn, R.M., Kung, M.H., Miller, R.W., Murphy, M.L., Trageis, D.G.:

Comparison of survival curves, 1956 versus 1962 in children with Wilms'tumor and neuroblastoma.

Pediatr. 45, 800 (1970)

Schweisguth, O.:

Treatment of neuroblastoma.

J. Ped. Surg. 3 183 (1968 a); Excretion of catecholamine metabolites in urine of neuroblastoma patients. J. Ped. Surg. 3, 118 (1968 b)

Stowens, D.:

Neuroblastoma and related tumors.

Arch. Path. 63, 451 (1957)

Taminelli, F., Käser, H., Wagner, H.P.:

Therapie und Prognose des Neuroblastoms: 54 in der Schweiz beobachtete Fälle.

Helv. Paediat. Acta 25, 554 (1970)

Varon, J.:

Nerve growth factors, a selective review.

J. Pediatr. Surgery 3, 120-124 (1968)

Varon, J.:

Possible involvement of nerve growth factors in neuroblastoma pathology.

J. Pediatr. Surgery 3, 165-166 (1968)

Virchow, R.:

Die krankhaften Geschwülste.

A. Hirschwald, Berlin (1864/65)

Voorhess, M.L.:

The catecholamines in tumor and urine tissue from patients with neuroblastoma, ganglioneuroblastoma and pheochromocytoma.

J. Pediatr. Surg. 3, 146-148 (1968)

Voûte, P.A.:

Neuroblastoom, Ganglioneuroom en Phaeochromocytoom.

Een klinische, biochemische en pathologisch-anatomische studie over drie tumoren van het sympathisch zenuwstelsel. With a summary and indications regarding

diagnosis and treatment in English.

Dissertation d. Med. Fak. Utrecht (1968)

Weber, H.:

Beitrag zur Kenntnis der Tumoren des chromaffinen Systems und des Sympathikus.

Frankf. Z. f. Path. 60, 228 (1949)

Wilkerson, J.A., Van de Water, J.M., Goepfert, H.:

Role of embryonic induction in benign transformation of neuroblastomas.

Cancer 20, 1335 (1967)

Willis, R.A.:

Pathology of tumors. 4th ed.

Wutterworths, London (1967)

Wright, J.H.:

Neurocytoma or neuroblastoma. A kind of tumor not generally recognized.

J. Exp. Med. 12, 556 (1910)

Young, D.G.:

Thoracic neuroblastoma/ganglioneuroma.

J. Pediatr. Surg. 18, 37 (1983)

VIII. LEBENSLAUF

Adelheid Dorothea Gröber-Kerschbaum

geb. am 21.11.1955 in München

Eltern

Nikolaus Anton Gröber, Baudirektor
Dr.med.Lieselotte Gröber, geb. Zwibel,
Praktische Ärztin

1961 - 1963

Besuch der Volksschule der Armen Schulschwestern,
München und

1963 - 1965

der Volksschule in Aufkirchen

1965 - 1969

Besuch des Gymnasiums der Armen Schulschwestern,
München und

1969 - 1974

des Sozialwissenschaftlichen Gymnasiums,
Kempfenhausen, Abschluß Abitur

1974 - 1976

Erstimmatrikulation an der Universität
München für die Fächer Deutsch, Geschichte
und Sozialkunde

1976 - 1978

Praktische Tätigkeit in der Praxis meiner
Mutter

1978 - 1984

Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität, München

1983 - 1984

Praktisches Jahr in der Chirurgischen Abteilung
des Krankenhauses Schwabing, der Inneren Abtei-
lung des Kreiskrankenhauses, Starnberg und der
Universitäts-Kinderklinik im Dr. v. Haunerschen
Kinderspital, München

16.11.84

Approbation

Seit 01.02.85

Assistenzärztin auf der Inneren Abteilung
des Paracelsus-Parkhospitals, München
(Leitung: Prof. Dr. Zickgraf und Dr. Dr.
med. habil. Z. Ibrahim).

